

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

**Estudio de coste eficacia en el manejo de la degeneración
macular asociada a edad en la práctica clínica real con
ranibizumab**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Donate López

Directores

**Julián García Feijo
Lorenzo López Guajardo**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN:

OFTALMOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y
OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**ESTUDIO DE COSTE EFICACIA EN EL MANEJO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A EDAD EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA REAL CON RANIBIZUMAB**

JUAN DONATE LÓPEZ
Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN:

OFTALMOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y
OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**ESTUDIO DE COSTE EFICACIA EN EL MANEJO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A EDAD EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA REAL CON RANIBIZUMAB**

Juan Donate López

Directores Tesis Doctoral

Julian García Feijoo

Lorenzo López Guajardo

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

- **A mi mujer, Teresa**, por tantas horas robadas
- **A mis hijos, Juan, Roberto y Guillermo**; por esperarme siempre con una sonrisa
- **A mis padres**: por todo, siempre, y hermanos **Javier y Carolina**, porque se que están ahí
- **A mi “secta”**: **Susana, Jorge, Ricardo y Carol**, por el trabajo y amistad desinteresada
- **A Jose M^a Cisnal, y Jose Vicente**, por el apoyo y crítica en cada uno de mis pasos
- **A Pilar y EMI como capitanas de AMQ** que me cubren las espaldas siempre
- **A Rosa y Cecilia**, infatigables, el alma de nuestra consulta
- **A Alicia Valverde** por su carácter e inyecciones de iniciativa
- **A María Jiménez**, porque siempre responde
- **A mis compañeros de Mácula: Juan Reche, Cristina Calvo** por su ejemplo de constancia
- **A mis compañeros de Retina: Ramón, Chus, M Jesús, Iñaki y Jose**
- **A Roberto Gallego**, por su amistad, ayuda inestimable y ejemplo profesional
- **A Lorenzo López Guajardo**, director de tesis, pero más como amigo y generosidad en su esfuerzo
- **A Julián García Feijoo** como jefe de Servicio por confiar en mi trabajo

Julián García Feijoó catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director

Lorenzo López Guajardo. Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía y Ciencias Médico Sociales-Oftalmología de la Universidad de Alcalá, como director

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “ESTUDIO DE COSTE EFICACIA EN EL MANEJO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A EDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON RANIBIZUMAB ha sido realizada bajo nuestra dirección por D Juan Donate López desde el curso 2010/2012 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos e presente certificado en Madrid a 2 de Noviembre de dos mil quince

Julián García Feijoó

Catedrático

Oftalmología

Lorenzo López Guajardo

Profesor titular

Oftalmología

ÍNDICES DE ABREVIATURAS

- **AFL:** Aflibercept
- **AFG:** Angiofluoresceingrafia
- **ARMD:** Age-Related Macular degeneration
- **AV:** Agudeza Visual
- **AVM:** Adhesión Vitreo Macular
- **BCZ:** bevacizumab
- **BDES:** Beaver Dam Eye Study
- **DEP:** Desprendimiento de Epitelio Pigmentado
- **DMAE:** Degeneración Macular Asociada a Edad
- **DMAE-a:** Degeneración Macular Asociada a Edad, forma atrófica
- **DMAE-e:** Degeneración Macular Asociada a Edad, forma exudativa
- **DRNS:** Desprendimiento de retina neurosensorial
- **Dp:** Dioptrías
- **EE:** Equivalente esférico
- **EPR:** Epitelio Pigmentado de la Retina
- **ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- **EU-11:** Grupo de estudio: Alemania, Italia, Francia, Reino Unido, España, Eslovaquia, Dinamarca, Suecia, Irlanda, Polonia y Suiza.
- **FAF_LES:** Área de lesión en angiografía fluoesceínica
- **FE_BCVA:** Mejor agudeza visual en el ojo contralateral (Fellow eye)
- **FES:** Framingham Study
- **ExLip:** Exudados lipídicos

- **GRD:** Grupos Relacionados por el Diagnóstico
- **HCSC:** HCSC San Carlos
- **HEMO:** Hemorragia
- **HLFE:** HLFE
- **LSR:** Líquido subretiniano
- **MAE:** Maculopatía Asociada a Edad
- **MAVC:** Mejor Agudeza Visual Corregida
- **Mb:** Membrana Basal
- **MER:** Membrana Epirretiniana
- **MNVSr:** membrana neovascular subretiniana
- **MPSG:** Macular Photocoagulation Study Group
- **NVC:** Neovascularización Coroidea
- **OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PIB:** Producto Interior Bruto
- **PRN: Pro Re Nata:** a demanda
- **RAP:** Proliferación angiomatosa retiniana
- **RBZ:** Ranibizumab
- **RETI_ATROF:** Análisis cualitativo de la presencia de atrofia localizada por retinografía
- **RETI_HDRU:** Análisis de la presencia de drusas duras localizadas por retinografía
- **RETI_HEMO:** Análisis cualitativo de la presencia de hemorragias localizadas por retinografía

- **RETI_LIPID:** Análisis cualitativo de la presencia de exudados lipídicos localizados por retinografía
- **RETI_SDRU:** Análisis de la presencia de drusas blandas localizadas por retinografía
- **SD-OCT:** OCT de Dominio Espectral
- **SDQA_DEP:** Análisis cualitativo de la presencia de desprendimiento de epitelio pigmentado
- **SDQA_DRNS:** Análisis cualitativo de la presencia de desprendimiento de retina neurosensorial
- **SDQA_HYAL:** Análisis cualitativo de la existencia de adherencia vitro-macular
- **SDQA_ISOS:** Análisis cualitativo de la zona de elipsoides
- **SDQA_MB:** Análisis cualitativo de la membrana basal
- **SDQA_TIPO:** Análisis cualitativo del tipo de Neovascularización Coroidea
- **SDQA_TOPO:** Análisis cualitativo de la topografía de la NV Coroidea
- **T&E:** Treat and Extend
- **TD-OCT:** OCT de domino temporal
- **TFD:** Terapia Fotodinámica
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor
- **VIP:** Vasculopatía polipiodea idiopática
- **W&E:** Wait & Extend
- **ZAF:** Zona Avascular Foveal

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICES DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	27
Concepto de DMAE	28
Epidemiología de la DMAE	31
Impacto socio-económico de la DMAE en nuestro medio	37
MANEJO DE LA DMAE	47
Del Ensayo Clínico a la Práctica diaria	47
Estudios Face to Face	64
DMAE. PRÁCTICA REAL	66
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	66
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	67
Material y Métodos	68
Tipo de estudio.	68
Material	68
Método	69
Criterios de inclusión y exclusión	74
Diseño del estudio	75
Resultados	75
Descripción de la muestra	75
Variación de los factores predictivos	82
Tipo tomográfico de NVC (SDQA_TIPO):	82
Topografía de la NVC (SDQA_TOPO):	84
Grosor del edema macular medido por SD-OCT (SDQA_GROSOR)	86
Zona de elipsoides (SDQA_ISOS)	90
Análisis cualitativo de la membrana basal (SDQA_MB)	91
Análisis cualitativo del epitelio pigmentado de la retina (ISQA_EPR)	93
Presencia de Desprendimiento de Retina Neurosensorial (SDQA_DRNS)	95
Presencia de Desprendimiento de EPR (SDQA_DEP)	97
Presencia de adherencia hialoidea (SDQA_HYAL)	99
Análisis cualitativo de la presencia de Exudados lipídicos	101
Análisis cualitativo de la presencia de hemorragia (RETI_HEMO)	103
Análisis cualitativo de la atrofia en retinografía (RETI_ATROF)	104
Análisis de la presencia de fibrosis por retinografía (RETI_FIBRO)	106
Análisis cualitativo de la presencia de drusas blandas por retinografía (RETI_SDRU)	108
Análisis cualitativo de la presencia de drusas duras por retinografía (RETI_HDRU)	110
Área de lesión completa en angiográfica fluoresceínica (FAF_ALES)	111
Mejor AV en el ojo contralateral (FE_BCVA)	113

Tipo de lesión macular en el ojo contralateral (FE_LESI)	115
Número de inyecciones(inyecciones)	117
Análisis de la mejor agudeza visual corregida (MAVC)	119
MAVC como variable cuantitativa	119
Aproximación a posibles variables explicativas	121
MAVC como variable cualitativa	123
Análisis de costes	126
Análisis de coste eficacia	128
DISCUSIÓN	129
CONCLUSIONES	142
LIMITACIONES	142
BIBLIOGRAFÍA	144

ÍNDICES DE TABLAS

TABLA 1: PORCENTAJES DE PARTICIPACIÓN POR EDAD, SEXO Y CENTRO ²³	33
TABLA 2: PREVALENCIA DE LA DMAE, GRADO Y PRESENCIA DE DRUSAS GRANDES POR CENTRO ²³	34
TABLA 3: PREVALENCIA DE DMAE EXUDATIVA EN LA COMUNIDAD DE MADRID POR GRUPOS DE EDAD.	36
TABLA 4: LÍMITE SUPERIOR DE LA CEGUERA LEGAL EN TÉRMINOS DE AV POR PAÍSES.....	43
TABLA 5: COSTES DIRECTOS POR CATEGORÍAS DE LA DMAE EN ESPAÑA.....	45
TABLA 6: COSTE DEL TRATAMIENTO DE LA DMAE (1ER AÑO) ⁵³	45
TABLA 7: SERIES DE TRIAMCINOLONA INTRAVITREA	51
TABLA 8: COSTE Y EFECTIVIDAD INCREMENTAL DERIVADO DEL USO DE PEGAPTANIB O TFD EN DMAEe	52
TABLA 9: DATOS RECOGIDOS EN TABLA EXCELL	69
TABLA 10: TIPO DE INFORMACIÓN RECOGIDA DE LAS COSTES DEL HOSPITAL	72
TABLA 11: ORIGEN DE LA MUESTRA	76
TABLA 12: EDAD DEL PACIENTE.....	76
TABLA 13: SEXO DEL PACIENTE.....	77
TABLA 14: OJO AFECTADO.....	77
TABLA 15: PRESENCIA DE CRISTALINO	77
TABLA 16: MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA INICIAL.....	78
TABLA 17: AV INICIAL POR CENTROS	78
TABLA 18: AV AL AÑO POR CENTROS	79
TABLA 19: CASOS PERDIDOS POR CENTRO AL INICIO.....	79
TABLA 20: CASOS PERDIDOS POR CENTRO AL AÑO.....	80
TABLA 21: OTROS FACTORES PREDICTIVOS A ANALIZAR.....	81
TABLA 22: TIPO DE NVC AL INICIO Y AL AÑO	84
TABLA 23: TOPOGRAFÍA DE LA NVC AL INICIO Y AL FINAL.....	86
TABLA 24: PÉRDIDA DE PACIENTES PARA GROSOR MACULAR	88
TABLA 25: VARIACIÓN DEL GROSOR MACULAR POR CENTROS.....	89
TABLA 26: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LÍNEA ELIPSOIDES INICIAL	91
TABLA 27: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA Mb BASAL.....	93
TABLA 28: ANÁLISIS CUALITATIVO DEL ESTADO DEL EPR	94
TABLA 29: ANÁLISIS PRESENCIA DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL	96
TABLA 30: ANÁLISIS EVOLUCIÓN DEP.....	98
TABLA 31: ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE AVM.....	100
TABLA 32: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA PRESENCIA DE EXUDADOS LIPÍDICOS.....	102
TABLA 33: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA PRESENCIA DE HEMORRAGIA	104
TABLA 34: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA PRESENCIA DE ATROFIA POR RETINOGRFÍA	106
TABLA 35: ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA PRESENCIA DE DRUSAS BLANDAS.....	109
TABLA 36: ÁREA DE LESIÓN COMPLETA EN ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA: CASOS VÁLIDOS	112
TABLA 37: ÁREA DE LESIÓN COMPLETA EN ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	113
TABLA 38: MEJOR AV EN EL OJO CONTRALATERAL. CASOS VÁLIDOS AL INICIO.....	113
TABLA 39: MEJOR AV EN EL OJO CONTRALATERAL. ANÁLISIS DE LOS DATOS AL INICIO	114
TABLA 40: MEJOR AV DEL OJO CONTRALATERAL. CASOS VÁLIDOS AL AÑO	114
TABLA 41: MEJOR AV EN EL OJO CONTRALATERAL : ANÁLISIS DE DATOS AL AÑO.....	115
TABLA 42: TIPO DE LESIÓN EN EL OJO CONTRALATERAL AL INICIO	116
TABLA 43: TIPO DE LESIÓN EN OJO CONTRALATERAL AL AÑO.....	117
TABLA 44: NÚMERO DE INYECCIONES POR CENTRO: CASOS VÁLIDOS.....	118
TABLA 45: NÚMERO DE INYECCIONES POR CENTRO. ANÁLISIS DE DATOS	118
TABLA 46: PRUEBA DE NORMALIDAD PARA MAVC	120
TABLA 47: PRUEBA DE LOS RANGOS DE WILCOXON.....	120
TABLA 48: DIFERENCIA DE AV CON VALORES PREDICTIVOS. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL	121
TABLA 49: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL	122
TABLA 50: RESUMEN DEL MODELO DE REGRESION LINEAL	122
TABLA 51: AGRUPACIÓN DE LAS DIFERENCIAS DE MAVC	123
TABLA 52: DIFERENCIA DE AV CON VALORES PREDICTIVOS. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	124
TABLA 53: MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	125
TABLA 54: COSTE UNITARIO DEL PACK 1. COSTES DE CONSULTA.....	126

TABLA 55: COSTE UNITARIO DEL PACK 2: COSTES DE ADMINISTRACIÓN DE INYECCIÓN INTRAVÍTEA	126
TABLA 56: COSTES MEDIOS DE TRATAMIENTO SEGÚN PRN (*ESTRATEGIA SEGUIDA DEL ÁRBOL EXTENDIDO).....	127
TABLA 57: ALTERNATIVAS DISPONIBLES Y COSTE.....	128
TABLA 58: EFICACIA Y COSTE-EFICACIA DEL TRATAMIENTO	128
TABLA 59: RANKING DEL GASTO MEDIO ANUAL DEL HOGAR POR MOTIVO DE DISCAPACIDAD SEGÚN DEFICIENCIAS QUE HAN ORIGINADO LAS DISCAPACIDADES DE LOS MIEMBROS DEL HOGAR.....	138
TABLA 60: SOBRECOSTE MEDIO POR TIPO DE DISCAPACIDAD VISUAL	139
TABLA 61: COMPARATIVA DE COSTES DIRECTOS POR ESTRATEGIAS	140

ÍNDICES DE FIGURAS

FIGURA 1: DRUSAS BLANDAS EN RETINOGRAFÍA.....	29
FIGURA 2: CRECIMIENTO VASCULAR. NVC	29
FIGURA 3: ATROFIA MACULAR	29
FIGURA 4: POBLACIÓN LEGALMENTE CIEGA POR PAÍSES UE.....	38
FIGURA 5: DISTRIBUCIÓN GLOBAL POR ENFERMEDADES	39
FIGURA 6: PÉRDIDA ESTIMADA DE DÍAS DE BIENESTAR POR LAS ENFERMEDADES DEL OJO. DALYS EN 2013	39
FIGURA 7: PROPORCIÓN DE COSTES DIRECTO POR ENFERMEDAD	40
FIGURA 8: COSTES TOTALES PARA LA PATOLOGÍA OFTÁLMICA EN EU-11 EN BILLONES DE €.....	41
FIGURA 9: IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES EN LA REDUCCIÓN DEL GASTO	42
FIGURA 10: DISEÑO ANCHOR Y MARINA.....	54
FIGURA 11 MARINA Y ANCHOR: GRÁFICAS DE AV	54
FIGURA 12: GRÁFICO DE AV: PIER 2 AÑOS	56
FIGURA 13: EXCITE: GRÁFICO DE AV.....	56
FIGURA 14: PRONTO: GRÁFICA DE AV.....	58
FIGURA 15: SUSTAIN: GRÁFICA DE AV.....	58
FIGURA 16: SUSTAIN: GRUPOS DE AV / RETRATAMIENTOS	59
FIGURA 17: ESQUEMA DE TRATAMIENTO PAUTAS PERSONALIZADAS	61
FIGURA 18: RESUMEN DE RESULTADOS CLÍNICOS W&E	61
FIGURA 19: RESUMEN RESULTADOS CLÍNICOS T&E	62
FIGURA 20: ESQUEMA DE RESULTADOS VISUALES EECC RANIBIZUMAB.....	63
FIGURA 21: CRECIMIENTO VEGETATIVO ANUAL. FUENTE: WWW.INE.ES.....	66
FIGURA 22: TASA DE ENVEJECIMIENTO EN ESPAÑA	67
FIGURA 23: NVC TIPO I.....	82
FIGURA 24: NVC TIPO II	83
FIGURA 25: NVC TIPO III (RAP)	83
FIGURA 26: MEDIDA DE GROSOR	87
FIGURA 27: GROSOR MACULAR EN FOVEA.....	88
FIGURA 28: LÍNEA DE ELIPSOIDES	90
FIGURA 29: MEMBRANA BASAL	92
FIGURA 30: EPITELIO PIGMETNADO DE LA RETINA. EPR.....	93
FIGURA 31. DESPRENDIMIENTO DE RETINA NEUROSENSORIAL.....	95
FIGURA 32: DESPRENDIMIENTO DE EPR.....	98
FIGURA 33: DRNS Y DER.....	99
FIGURA 34: EDEMA POR DMAE CON TRACCIÓN HIALOIDEA	99
FIGURA 35: DMAE CON EXUDADOS LIPÍDICOS	102
FIGURA 36; HEMORRAGIA EN LOS LÍMITES DE LA NVC	103
FIGURA 37: ATROFIA MACULAR.....	105
FIGURA 38: FIBROSIS EN DMAE.....	107
FIGURA 39: ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE FIBROSIS POR RETINOGRAFÍA	108
FIGURA 40: DRUSAS BLANDAS	108
FIGURA 41: DRUSAS DURAS MACULARES	111
FIGURA 42: TIPOS DE MEMBRANAS NEOVASCULARES.....	112
FIGURA 43: GRÁFICO DE CAJAS PARA VARIACIÓN DE AV	119
FIGURA 44: CORRELACIÓN ENTRE ETDRS / SNELLEN	134
FIGURA 45: COMPARATIVA DE CAMBIOS DE AV INCLUYENDO NUESTRA MUESTRA	135
FIGURA 46: COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS ACTUACIONES CONTRA LAS CAUSAS DE DISCAPACIDAD VISUAL	141

RESUMEN

Introducción: La degeneración macular asociada a edad es un reto para la oftalmología moderna, pues en los últimos años ha evolucionado desde la imposibilidad para tratarla hasta la carrera por mejorar tanto los resultados visuales como los costes asociados y las cargas asistenciales que han modificado los servicios de retina. Uno de los factores determinantes en este cambio, han sido los fármacos antiangiogénicos, que han mejorado los pronósticos de los pacientes pero han complicado las gestiones de nuestras unidades. La DMAE es una enfermedad degenerativa que se inicia habitualmente en las capas más internas de la coroides, en forma de drusas, y a partir de los 40 años. Estas alteraciones van creciendo en magnitud haciendo que la función macular se vea afectada hasta la pérdida completa, bien en su evolución hacia la forma atrófica o hacia la forma exudativa. La DMAE es la primera causa de ceguera no reversible en mayores de 60 años: más frecuente en la raza caucásica. Los estudios de los años 90 y primera década de los 2000 son coincidentes en la distribución de la enfermedad, siendo el factor de riesgo más importante la edad; a mayor edad mayor riesgo, siendo hasta 16 veces mayor en el grupo de más de 75 frente a los mayores de 65. Igualmente la bilateralización es un factor clave para el manejo de los pacientes, pues hasta del 70-83 % de los casos a 5 años sufrirá NVC en el ojo contralateral. La DMAE es una de las enfermedades causantes de ceguera más prevalentes, junto con las cataratas, glaucoma y la retinopatía diabética según el Foro Europeo contra la Ceguera. Estas patologías acarrearán unos costes tanto directos como indirectos, siendo necesario conocer las limitaciones que estos costes ponen a las medidas preventivas y/o terapéuticas.

Manejo de la DMAE: El panorama para los pacientes con DMAEe cambia a primeros del siglo XXI, pues la TFD hace que una enfermedad terminal se convierta en crónica, pero fueron los antiangiogénicos los que hacen que empecemos a “curar “ la DMAEe. Desde 2004 con Pegapanib hasta los recientes con Aflibercept, hemos experimentado cambios continuos en la manera de tratarla, pues el protagonista y aún referencia, Ranibizumab, nos ha hecho ir modificando desde las pautas fijas hasta las personalizadas, siempre buscando la cubrir las necesidades clínicas de los pacientes con las limitaciones económicas de los sistemas sanitarios.

Justificación del estudio: Teniendo en cuenta los datos demográficos y la previsión para los países de nuestro entorno, hemos de considerar la DMAE como un problema socio-sanitario de primera magnitud. La irrupción de la DMAE en nuestras agendas y en nuestros programas de gestión es relativamente reciente, y hemos de incorporar dentro de nuestras organigramas variables flexibles y adaptables en función de las estrategias que se irán actualizando continuamente. Una de las variables más sensibles serán los costes asociados al manejo de la DMAE y lógicamente hemos de tener en cuenta tanto los costes directos de los tratamientos, como los costes de la enfermedad (directos e indirectos) y sus consecuencias en la población diana. Los factores predictivos basados en las exploraciones habituales han de ser considerados para establecer prioridades en los tratamientos, teniendo en cuenta las limitaciones que nos podemos encontrar en la gestión de nuestro grupo poblacional asignado.

DMAE. Práctica real: Material: Hemos reclutado desde las bases de datos de dos hospitales, Clínico Universitario San Carlos de Madrid (HCSC) y Hospital Politécnico La Fe de Valencia (HLFE. Los datos recogidos serán AV en escala Snellen, AFG en la primera visita y OCT de dominio espectral en todas las

consultas. Método. Estudio retrospectivo, multicéntrico en la que incluimos pacientes “naive” diagnosticados de degeneración macular asociada a edad, con membrana neovascular con criterios de actividad clínicos, tomográficos, y/o angiográficos. Los sujetos proceden de las consultas de los centros referidos durante el año 2102 y haber cumplido el plan de visitas según la estrategia 1+ PRN estricto durante un año. Los pacientes fueron tratados con Ranibizumab 0,5 mg en el momento de diagnóstico, y fueron retratados siguiendo los criterios clásicos, de AV (pérdida de 5 o más líneas), OCT (aumento de 100 o más micras de grosor central, presencia de líquido intra o subretiniano) y retinográficos (presencia de sangre peri, pre o sublesional, aumento de exudados) Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables analizadas al momento de la selección y a los 12 meses: Edad, sexo, ojo derecho o izquierdo, presencia de cristalino, tipo tomográfico de membrana neovascular (MNV), localización topográfica de la MNV, grosor en el centro de la mácula, caracterización tomográfica de la línea de elipsoides, caracterización tomográfica de la membrana basal, caracterización tomográfica del epitelio pigmentado de la retina (EPR), presencia de desprendimiento de retina neurosensorial, presencia de desprendimiento de EPR, relación de la hialoides posterior con la cara interna de la mácula, presencia de exudados lipídicos, sangre, fibrosis, drusas blandas o duras, AV y tipo de lesión si la hay del ojo contralateral. La AV es la variable principal para la primera parte del estudio y se analiza desde dos supuestos: como variable cuantitativa, en la que tras el análisis de la muestra con el test de Kolmogorov-Smirnov, se determinó que la distribución no se ajustaba a la normal, por lo que se utilizó la prueba de los rangos de Wilcoxon. En la segunda parte del estudio se trata la variable AV como una variable cualitativa, en la que separamos los sujetos entre los que mejoran y los que no mejoran,

aplicando test de regresión logística. En ambos casos se busca la significación estadística frente al resto de variables. Validada nuestra muestra con los resultados frente a otros estudios similares, se llevó a cabo el análisis de costes para la estrategia 1+PRN. Inicialmente se recogieron datos epidemiológicos, y demográficos para nuestra población. La escasez de fuentes, nos obligó a recurrir por un lado a recursos públicos: Instituto Nacional de Estadística, Fundación retinaplus+ y por otro a la bibliografía científica. Los costes directos del tratamiento se extraen de la subdirección de gestión económica del HCSC de donde se obtienen los gastos en farmacia, fungibles, quirófano, recursos humanos, siendo necesario recurrir a bibliografía de nuevo, fuentes públicas y auditorías privadas de la industria farmacéutica. Es necesario establecer un coste unitario para las consultas y para los tratamientos, para lo cual es preciso tener en cuenta tanto los costes de cada ítem o persona, como la estimación del tiempo de atención directa para cada una de las actuaciones. Igualmente se hace una valoración económica del fármaco en el momento del corte. Establecimos unidades de gasto que denominamos contenedores de coste, y es donde incluimos los partícipes, para las consultas y/o para el acto de la inyección. En base a estos establecemos para el árbol de decisiones de la enfermedad el coste medio del tratamiento de la enfermedad con RBZ y en consecuencia la relación coste-eficacia para los supuestos de tratar o no tratar y para las posibilidades de mejoría teniendo en cuenta si hemos o no considerado as variables predictivas. Resultados y conclusiones: Se consiguieron incluir en la muestra 151 pacientes en total, 63 en HCSC y 88 en HLFE. Tras el análisis de la variable principal, AV, se concluyó, en el análisis como variable cuantitativa, que existían diferencias estadísticamente significativas entre la AV media inicial (0,2768) y la AV final (0,4057) para una $p <$

0,0001 como consecuencia del tratamiento con Ranibizumab. En el caso de considerar la AV como una variable cualitativa, se establece que existe una probabilidad de que la mejoría de AV no se deba al azar con una $p < 0,01$ tras el tratamiento con RBZ intravítreo. En ambos casos, analizando la influencia de las demás variables, tan sólo se observa que la atrofia presente en el momento del diagnóstico determina la diferencia de eficacia, tomando como criterio el cambio de AV. Cuando consideramos la AV una variable cualitativa, se observa que existe una reducción del riesgo 63 % de reducción del riesgo de deterioro en el caso de no existir atrofia en el momento del diagnóstico. En la cohorte con atrofia inicial, el aumento de riesgo de progresión es dos veces superior al compararse con la cohorte en la que existe atrofia al inicio. Para el análisis de coste, obtuvimos un valor de 61,35 € para el coste del PACK 1 en el que incluimos la consulta y revisión, y 807,07 € para el acto de administrar tratamiento. Con estos valores, en función de las decisiones, tomadas en base al árbol de decisiones, obtuvimos una cifra de 8161,30 como coste medio del tratamiento con RBZ para la DMAEe a un año. En el análisis del coste eficacia, hemos determinado que para mejorar 0,01 punto de AV en la escala Snellen tendemos un coste unitario medio de 633,15 € si factores predictivos aconsejan su tratamiento, es decir, no hay atrofia. En el caso de no filtrar los pacientes por el factor predictivo, es decir, si no lo tenemos en cuenta, el coste medio unitario es de 1.055,25 €. Concluimos que el tratamiento para la DMAEe en pauta 1+ PRN con Ranibizumab es eficaz, y coste-efectivo de acuerdo a los estándares de los países de nuestro entorno. Igualmente, en nuestra serie, la ausencia de atrofia coroidea es un valor predictivo positivo

ABSTRACT

Introduction: age-related macular degeneration is a challenge for modern ophthalmology, since in recent years has evolved from the inability to treat, to the race to improve both the visual results as the associated costs and burdens of care services that have changed retinal departments. One of the determining factors in this change were antiangiogenic drugs, which have improved prognosis of patients but have complicated the efforts of our units. ARMD is a degenerative disease that usually starts in the innermost layer of the choroid, as drusen, and from age 40. These alterations are growing in magnitude causing the macular function is affected to a complete loss, either in its evolution towards atrophic or to the wet form. ARMD is the leading cause of non-reversible blindness in people over 60 years: more common in Caucasians. Studies of the 90s and the first decade of the 2000s are consistent in the distribution of the disease, the most important risk factor for ARMD is age; increased risk to older, being up to 16 times higher in the group of more than 75 years old, compared to over 65. Bilateralisation is also a key factor in the management of patients, for up to 70-83% of cases 5 years suffer CNV in the fellow eye. ARMD is one of the most prevalent diseases causing blindness, together with cataracts, glaucoma and diabetic retinopathy as the European Forum Against Blindness says. These diseases carry about both direct and indirect costs, being necessary to know the limitations that these costs put preventive and / or therapeutic measures.

Management of AMD: The outlook for patients with early ARMD, changes at beginning of twenty-first century, as TFD makes a terminal illness becomes chronic, but were antiangiogenic who do we begin to "cure" AMD. Since 2004 Pegapanib until recently with Aflibercept, we have experienced continuous

changes in the way to treat it, as the protagonist and even reference Ranibizumab has made us go changing from fixed patterns to personalized, always seeking to meet the clinical needs patients with the economic constraints of health systems.

Justification of the study: Given the demographics and the forecast for the countries around us, we must consider ARMD as a social and health first magnitude problem. The advent of ARMD in our agendas and our management programs is relatively recent, and we must to incorporate into our flowcharts flexible and adaptable variables according to the strategies that will be continually updated. One of the most sensitive variables are the costs associated with the management of ARMD and logically we must take into account both direct costs of treatment, and the costs of the disease (direct and indirect) and its impact on the target population. Predictive factors based on the usual examinations must be considered to set priorities for treatment, taking into account the limitations we can find in the management of our population group assigned.

ARMD . Real life practice: Material: We had recruited from the databases of two hospitals, “Clinico Universitario San Carlos” in Madrid (HCSC) and “Hospital Politécnico La Fe” de Valencia (HLFE) The data collected will be AV Snellen , AFG scale on the first visit and . spectral domain OCT in all visits. Method. A retrospective, multicenter study in which we include naive patients diagnosed with age-related macular degeneration, neovascular membrane with clinical, tomographic, and / or angiography activity criteria. The subjects come from the referred centers inquiries during 2102 and fulfilled the plan of visits according to strict 1+PRN strategy for a year. Patients were treated with 0.5 mg Ranibizumab at the time of diagnosis, and were re-treated following the classical criteria of AV (loss of 5 or more lines), OCT (increase of 100 or more microns thick centrally,

fluid intra- or subretinal) and fundus (blood peri, or pre sublesional, increased exudates) was performed a descriptive analysis of the variables analyzed at the time of selection and 12 months: age, sex, left or right eye, presence of crystalline tomographic type of neovascular membrane (NVM), topographic location of the NVM, thickness at the center of the macula, tomographic characterization line ellipsoids, tomographic basement membrane characterization, characterization of tomographic retinal pigment epithelium (RPE), presence of neurosensory retinal detachment, presence of RPE detachment, posterior hyaloid relationship with the inner face of the macula, presence of lipid exudates, blood, fibrosis, soft or hard drusen, AV and type of injury in the contralateral eye. AV is the main variable for the first part of the study and analyzes from two assumptions: as quantitative variable, which after analysis of the sample with the Kolmogorov-Smirnov non-normality of it was determined to apply test of Wilcoxon rank. In the second case, the AV variable as a qualitative variable, which separate the subject from which improve and those who do not improve by applying logistic regression test. In both cases the statistical significance is sought against other variables. Validated our sample with the results from other similar studies, conducted cost analysis to strategy 1 + PRN. Initially, epidemiological and demographics data were collected, to our population. The scarcity of sources, forcing us to use one hand to public resources: National Institute of Statistics, retinaplus + Foundation and other scientific literature. The direct costs of treatment are extracted from the HCSC economic department where costs are obtained in pharmacy, consumables, surgical, human resources, being necessary to resort again to literature, public and private sources audits of the pharmaceutical industry. It is necessary to establish a unit cost for visits and treatments, for which it must take into account both the

costs of each item or person such as the direct estimate of the time for each of the performances attention. Also an economic assessment of the drug in an exact date is made. Established spending units we call cost containers, and is where participants included, for consultations and / or to the act of injection. Based on these establish to the decision tree disease the average cost of treating the disease with RBZ and thus the cost-effectiveness assumptions deal or no deal and the possibilities of improvement considering if we or not considered as predictor variables. Results and conclusions were obtained in the sample include 151 patients in total, 63 in HCSC and 88 in HLFE. After analysis of the primary endpoint, AV, it was concluded, in the analysis as a quantitative variable, there were statistically significant differences between the average initial AV (0.2768) and final VA (0.4057) for $p < 0,0001$. For AV considered as a qualitative variable it states there is a probability that the improvement of AV is not due to chance with a $p < 0.01$. In both cases, analyzing the influence of other variables, only it shows that atrophy present at the time of diagnosis, determines the difference in effectiveness, using criteria, change AV. When considering a qualitative variable AV it is observed that there is a 63% reduction in risk of progression in the absence of atrophy in the time of diagnosis. In the initial cohort atrophy, increased risk of progression to twice that in cases of absence atrophy. For cost analysis, we obtained a value of € 61.35 for the cost of PACK1 in which we include the visits and review, and € 807.07 for the act of administering treatment. With these values, depending on the decisions made based on the decision tree, we obtained a figure of € 8161.30 as the average cost of treatment with RBZ DMAeE for one year. The analysis of cost effectiveness, we have determined that to improve AV 0.01 point on the Snellen scale have an average unit cost of € 633.15 if predictors advise

treatment, ie no atrophy. For patients not filter by the predictor, that is, if you do not consider the average unit cost is € 1055.25. We conclude that treatment for AMD in 1+ PRN pattern with Ranibizumab is effective, and cost-effective according to the standards of neighboring countries. Similarly, in our study, the absence of choroidal atrophy is a positive predictive value.

INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es uno de los mayores retos de la oftalmología de los últimos años. Este título lo otorga el hecho de haber cambiado la oftalmología, especialmente los departamentos de retina médica desde finales del siglo XX hasta el día de hoy. Estos cambios giran en torno a la aparición de nuevos conceptos en la relación médico-paciente a propósito de una patología que puede llevar a la discapacidad o incluso a la invalidez. En el año 2000 la pérdida de visión por esta patología era totalmente irreversible, con soluciones paliativas, parciales, algunas ingeniosas, pero que no significaron un avance real en el control del problema. Expresiones como “estabilidad”, “visión útil”, se empezaron a utilizar en la consulta de retina. Hasta la “era actual” del tratamiento de la DMAE, el abordaje de la misma se limitaba al tratamiento láser¹, y sólo en casos muy concretos que cumplieran criterios para ello².

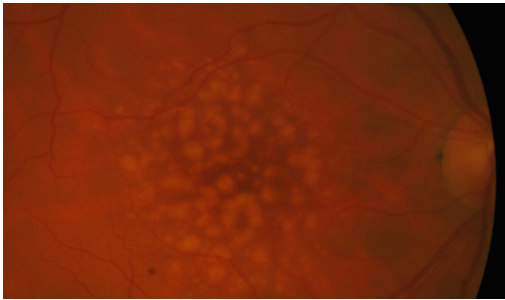
En Abril del año 2000 la FDA aprobó el empleo de Verteporfin para el tratamiento de la DMAE³ y esto cambió el paradigma del manejo de la DMAE, tanto desde el punto de vista médico y pronóstico para los pacientes, como en lo relativo a la organización de los servicios de oftalmología y más concretamente de las secciones de retina. La cronicidad de la enfermedad y sobre todo la llegada de los fármacos intravítreos, del que el primero fue la triamcinolona, que comenzó utilizándose como una opción alternativa en recurrencias⁴, siguiendo los pasos de las indicaciones para otras causas de edema macular, ya desde los años 80⁵, como edema macular quístico, fueron claves para transformar las secciones. Posteriormente, Pegaptanib⁶, y Ranibizumab⁷. Estos cambios significaron igualmente profundas reestructuraciones de los presupuestos destinados a

oftalmología, que en términos absolutos pudieran ser de gran magnitud, pero que habría que analizar si estos costes, están justificados y además, si es procedente mantenerlos, ya que frente a una enfermedad degenerativa tenemos pocas alternativas, o tratarla o no tratarla, y si lo hacemos, no cabe tratarla parcialmente Intentaremos analizar lo que significa tratar la DMAE según las posibilidades reales de los servicios de oftalmología especializados para ello y analizaremos cuál es la repercusión económica de esta prestación. Buscaremos mostrar la eficacia de la estrategia elegida para este estudio, que debe estar en consonancia con los datos conocidos para el fármaco elegido para dicha estrategia (Ranibizumab) para después, hacer una estimación de los costes del manejo de la DMAE y lo enfrentaremos a la eventualidad de no tratar la enfermedad la cual también acarrea unos costes

Concepto de DMAE

La DMAE es una enfermedad degenerativa, que en la mayoría de los casos se inicia con la formación de depósitos focales, drusas⁸, de lípidos y proteínas en la membrana de Bruch y el epitelio pigmentado de la retina (EPR). Éstas pueden ser observadas con frecuencia, sin necesidad de traducir un problema en mayores de 40 años, pero cuando su número aumenta, y se acumulan en torno a la mácula, pueden llegar a condicionar la visión, disminuyendo la agudeza visual en medida variable, desde alteraciones banales hasta pérdidas funcionales completas.

Figura 1: Drusas blandas en retinografía

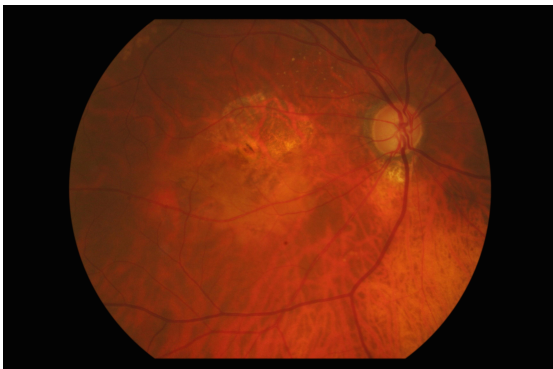


La hallazgos en la mácula pueden ir desde cambios precoces en el EPR con presencia de drusas hasta el crecimiento neovascular (10-15 % de los casos) o hasta la atrofia en cualquiera de sus formas (85-90%)⁹

Figura 2: Crecimiento vascular. NVC



Figura 3: Atrofia macular



En definitiva, la DMAE engloba todas y cada una de las alteraciones de la mácula cuyo origen está en la degradación en primera instancia del EPR y de manera secundaria de la neurorretina, cuyo marcador de riesgo principal es la edad. Esta degradación puede ser como hemos referido en forma de atrofia o mediante una respuesta con base inflamatoria¹⁰ que terminará en hipoxia, crecimiento vascular, edema y resolución en forma de fibrosis macular con el consiguiente fracaso funcional

El no tratamiento de la degeneración macular lleva indefectiblemente a la ceguera. La progresión del deterioro macular, lleva consigo además de múltiples trastornos visuales, alteraciones que afectarán a su estado mental, salud mental y a la calidad de vida¹¹ y la morbi-mortalidad¹²

Epidemiología de la DMAE

La DMAE se considera desde hace muchos años la primera causa de pérdida de visión irreversible en personas de más de 60 años en el mundo occidental, referido tanto en trabajos anteriores a la era antiangiogénica, como los de Sunness¹³ en 1997 hasta revisiones más actuales en los se aprecia una visión más multidisciplinar, fundamentalmente desde el ámbito de la geriatría, Michalska-Malecka (Febrero 2015)¹⁴. Existen alrededor de 20 millones de pacientes reportados en todo el mundo con diagnóstico de alguna forma de DMAE, pero es probable que sean hasta el 100% mayor la prevalencia de la patología

La incidencia es mayor en la raza caucásica que en el resto de razas, siendo la prevalencia corregida por edad, de al menos 1/7760 casos por millón.

Como estudios de referencia, hemos contado clásicamente con el Framingham Study (FES) en el que el concluyen que el riesgo aumenta hasta 16 veces desde el grupo de >65 años al de > de 75¹⁵.; el Beaver Dam Eye Study (BDES), en el que el 30 % de los individuos que conformaban el grupo de más de 75 años, presentan una maculopatía asociada a edad (MAE), estadio previo o precoz de la evolución de la DMAE. De ellos el 22,8 % la desarrolló durante el periodo que duró el estudio. También se observó que el 7,1% sufrió MAE tardía o DMAE a los 75 años o más, en comparación con el 0,1% del grupo de edades comprendidas entre los 43 y 54 años y el 0,6% de las personas con edades entre los 54 y 64 años^{16,17}. Por último, el Blue Mountains Eye Study (DMES) la prevalencia de DMAE fue del 1,9 % , pasando del 0% a los 5 años en menores de 55 a 18,5 % por encima de los 85; al igual que los hallazgos MAE van desde el 0 % en menores de 60 años hasta el 5,4 % en la población por encima de los 70¹⁸

Ya más recientemente, más cercano a nuestros días, en lo que podíamos llamar la era post-terapia fotodinámica (TFD), desde ésta hasta los antiangiogénicos: En un estudio transversal realizado en 2002 por Le Cour¹⁹ en Dinamarca, encontró que aproximadamente un 45% de los ojos afectados de DMAE tenían agudezas visuales de 20/200 o menores. En los Estados Unidos la prevalencia estimada es de DMAE en cualquiera de sus formas es de 1,47 % afectando aproximadamente a 1,75 millones de individuos, y la estimación es que crezca en torno a un 50 % en el año 2020²⁰. En Japón, donde encontramos a población más envejecida y la que mayor esperanza de vida tiene, la DMAE es menos prevalente, 0,87 %²¹

Si buscamos cifras de prevalencia en países más de nuestro entorno, podemos ver como en Reino Unido, es de 2,4 % en mayores de 50 años, y se incrementa hasta 4,8 % si lo calculamos para mayores de 65 años o 12,2 por encima de 80²².

Las conclusiones en común son que la población por encima de 85 años tienen hasta 10 veces más riesgo que el grupo de 70-74 años, es decir, que todos los trabajos reflejan que en la DMAE , la incidencia y prevalencia aumenta claramente con la edad. Por debajo de los 50 años el riesgo de DMAE es prácticamente cero, y nos dejaría la banda de entre los 55 hasta los 65 años para desarrollar las campañas de detección precoz.

Como referencia para la prevalencia de la DMAE, tomaremos el estudio EUREYE²³, que a nuestro juicio es el que mejor expone la situación de esta patología en nuestro medio ya que fue el primer estudio que obtuvo la estimación de la prevalencia de la DMAE teniendo en cuenta la variabilidad de la población europea. Fue un estudio multicéntrico, transversal, en el que se reclutaron pacientes de 7 centros europeos de Bergen (Noruega), Tallin (Estonia), Belfast (Irlanda del Norte), París-Cretail (Francia), Verona (Italia), Thessalonica (Grecia), y

Alicante (España). Fueron elegidos de esta manera para optimizar el efecto de la latitud por lo que al estilo de vida y dieta podría modificar los datos. El objetivo de la muestra fue de 6.000 pacientes, a los que se controló la aparición de DMAE. Fueron sujetos de 65 o mas años. Los pacientes fueron extraídos de bases de datos no médicas, nacionales e invitados a participar. La recogida de datos de filiación y epidemiológicos fueron recogidos por cuestionario y los datos clínicos tras exploración por oftalmólogos en consulta. La definición de DMAE fue la basada en la Clasificación Internacional para la DMAE²⁴ utilizada por el Grupo de estudio para las maculopatías en la degeneración macular asociada a edad

Tabla 1: Porcentajes de participación por edad, sexo y centro²³

Study Center	Men					Women					All Men and Women
	65-74 y		≥75 y		All	65-74 y		≥75 y		All	
	No. Invited	Response Rate, %	No. Invited	Response Rate, %	Response Rate, %	No. Invited	Response Rate, %	No. Invited	Response Rate, %	Response Rate, %	
Bergen, Norway	362	66.0	187	55.1	62.3	469	57.8	336	43.8	51.9	56.1
Tallinn, Estonia	398	61.1	159	57.2	60.0	638	59.2	483	56.3	58.0	58.6
Belfast, Northern Ireland	371	58.2	352	34.9	46.9	402	47.5	609	24.8	33.8	39.3
Paris-Creteil, France	372	52.7	227	49.3	51.4	518	57.7	457	35.2	47.2	48.4
Verona, Italy	387	50.6	271	37.3	45.1	618	35.0	474	21.5	29.1	35.1
Thessaloniki, Greece	629	42.9	205	36.7	41.1	684	32.7	229	27.8	31.5	36.1
Alicante, Spain	351	52.4	167	52.7	52.5	460	44.3	319	39.2	42.2	48.3
Total	2870	51.8	1568	45.3	50.4	3789	45.7	2907	35.5	41.9	45.3

Se tabularon los datos en función de la siguiente serie:

DMAE grado 0: ausencia de ningún hallazgo

DMAE grado 1: Presencia de drusas blandas entre 63 y 125 micras de diámetro , bien delimitadas o alteraciones pigmentarias aisladas

DMAE grado 2: Drusas blandas, de límite impreciso de tamaño mayor a 125 micras o drusas reticulares, duras o blandas junto con alteraciones pigmentarias.

DMAE grado 3: Drusas blandas con borde no definido o drusas reticulares junto con alteraciones pigmentadas.

DMAE grado 4: Neovascularización coroidea secundaria a DMAE: desprendimiento seroso o hemorrágico de la retina o desprendimiento del EPR, membrana neovascular subretiniana (MNVS) o cicatriz retiniana o bien atrofia geográfica

Tabla 2: Prevalencia de la DMAE, grado y presencia de drusas grandes por centro²³

Study Center	Sample Size	ARM Grade					Large Drusen (n = 730)†
		0 (n = 2262)	1 (n = 1734)	2 (n = 482)	3 (n = 117)	4 (n = 158)	
Bergen, Norway	744	51.31 (47.76-54.85)	32.34 (28.99-35.70)	9.81 (7.70-11.93)	3.07 (1.85-4.30)	3.46 (2.23-4.69)	16.03 (13.45-18.61)
Tallinn, Estonia	914	43.63 (40.4-46.94)	37.79 (34.56-41.02)	11.61 (9.44-13.77)	3.18 (2.00-4.35)	3.79 (2.58-5.00)	15.15 (12.83-17.46)
Belfast, Northern Ireland	634	51.53 (47.59-55.46)	31.79 (28.09-35.50)	10.65 (8.29-13.00)	2.26 (1.18-3.34)	3.77 (2.28-5.27)	13.10 (10.49-15.71)
Paris-Creteil, France	703	41.54 (37.90-45.18)	43.95 (40.26-47.64)	9.22 (7.10-11.36)	2.27 (1.21-3.34)	3.02 (1.79-4.25)	18.40 (15.58-21.21)
Verona, Italy	605	46.19 (42.21-50.16)	36.77 (32.97-40.56)	11.19 (8.68-13.71)	2.18 (1.00-3.35)	3.68 (2.17-5.18)	13.73 (10.98-16.49)
Thessaloniki, Greece	587	49.45 (44.94-53.95)	35.63 (31.22-40.03)	8.30 (6.12-10.48)	1.92 (0.02-3.64)	4.71 (2.44-6.97)	14.82 (11.39-18.24)
Alicante, Spain	566	51.77 (47.71-55.82)	37.24 (33.37-41.13)	7.84 (5.63-10.04)	1.81 (0.08-2.86)	1.34 (0.42-2.23)	14.57 (11.68-17.47)
P value for homogeneity		.02	.004	.30	.70	.20	.10
Total	4753	47.59 (43.53-51.65)	36.48 (32.66-40.30)	10.14 (8.92-11.37)	2.46 (1.79-3.13)	3.32 (2.52-4.13)	15.41 (13.61-17.21)

De los 158 casos de DMAE grado 4,

- 49 casos (26 bilaterales y 23 unilaterales) fueron atrofas geográficas, no susceptibles de tratamiento a fecha de hoy
- 8 se diagnosticaron de atrofia geográfica en un ojo y NVC en el contralateral
- 101 tuvieron sólo NVC (40 bilateral y 61 unilateral)
- La prevalencia de atrofia geográfica fue de 1,2 % (IC 95 %)
- La prevalencia de Neovascularización coroidea (DMAEe): 2,29 % (IC 95 %)
- Bilateralidad para DMAE, bien atrofia geográfica, bien NVC sucede en 66 individuos del total (1,4 %)
- No hay diferencias por edad ni sexo si lo comparamos con la DMAE unilateral

Basándonos en las conclusiones de EUREYE se estima que el 3,3 % de la población de 65 años o más tendría DMAE en grado 4 (IC 95 % ; 2,5-4,1%) en al menos 1 ojo. Igualmente del conjunto global de mayores de 65 años, 2,29 % serían formas exudativas, susceptibles de tratamiento

Aceptamos igualmente las conclusiones del MPSG²⁵ en el que se afirma que hasta el 73 % de los ojos afectados de alguna forma de NVC, progresarán hacia una forma de pérdida de AV severa (menor de 20/200) dentro de los dos primeros años del diagnóstico sin tratamiento y el riesgo de sufrir DMAE exudativa en el segundo ojo, una vez diagnosticada en el primero, es del 7% durante el primer año y del 87 % a los 5 años.

Otras variables descriptivas de la población son más confusas, siendo poco consistentes los resultados entre los estudios (FES, BDES y BMES)^{15,16,18} aunque podríamos consensuar que no hay diferencias entre sexos, si bien el número de DMAE es mayor en mujeres por la mayor esperanza de vida.

Algunas cifras más locales las podemos encontrar en un trabajo de revisión que realizó la agencia Laín Entralgo en 2004²⁶, donde se hace una inferencia por grupos de edad adaptado a nuestro medio geográfico, es decir, a la Comunidad de Madrid, a partir del censo de 2001. Se determinó que hasta 5223 personas en un momento puntual serán tratables con TFD, pero en el caso de la fotografía actual, la cifra que nos interesa es el 1.330.174 sujetos con Degeneración macular y 14.508 formas exudativas, creciendo la prevalencia por edad

Tabla 3: Prevalencia de DMAE exudativa en la Comunidad de Madrid por grupos de edad.

Grupos edad	55-64	65-74	75-84	>85	Total
Nº en la Comunidad de Madrid	539.771	453.558	254.987	81.858	1.330.174
Prevalencias exudativas	0,17%	0,54%	2,52%	5,76%	
Nº exudativas en la Comunidad de Madrid	918	2.449	6.426	4.715	14.508
Lesiones exudativas tratables					5.223

En cuanto a la raza, todos los estudios de epidemiología, demuestran que la incidencia y prevalencia es netamente superior en la raza caucásica en comparación con las razas pigmentadas^{15,16,17,18,}

En nuestros análisis no es relevante, pues la inmensa mayoría de casos tratados en clínica, y en la muestra de referencia es 100 % caucásicos lo cual nos pondría en el peor escenario posible para la valoración de los costes y su conveniencia.

Impacto socio-económico de la DMAE en nuestro medio

El deterioro de la visión central provocado por la DMAE afecta gravemente a la autonomía e independencia de los pacientes, que se enfrentan a enormes problemas a medida que se deteriora su visión, provocando un rápido deterioro para realizar actividades básicas de la vida diaria (leer, ver la televisión, vestirse, pasear, conducir, cocinar,...) lo cual supone una pérdida de su independencia y condiciona tanto su vida como la de los que le rodean. Igualmente la baja visión, aumenta el riesgo de caídas y fracturas, depresiones y cuadros de ansiedad que llegan a aparecer hasta en un tercio de los pacientes con DMAE²⁷.

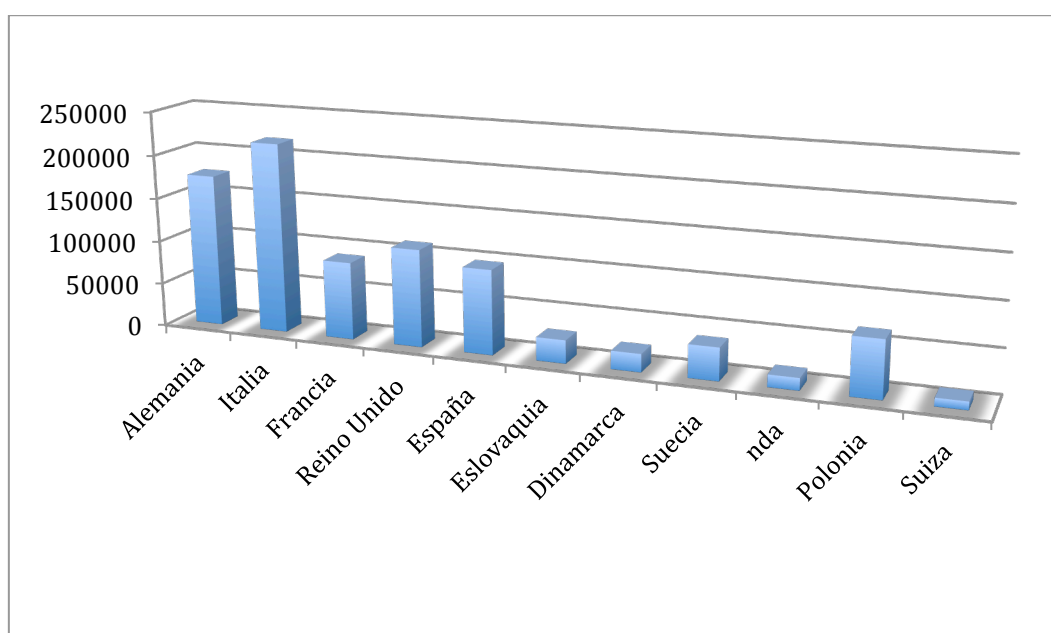
Todos estos problemas implican que la DMAE genera importantes costes económicos para la sociedad y que originan una disminución importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, al igual que otras enfermedades graves e invalidantes como cáncer, SIDA, ...

El Foro Europeo contra la Ceguera recientemente ha revelado los resultados de un estudio en el que se implicaban 11 países (EU-11). Vamos a hacer un resumen de las conclusiones disponibles de dicho estudio, que nos aproximará a entender el impacto, tanto de la DMAE, y en concreto la forma exudativa (DMAEe), como de otras enfermedades oftalmológicas, en concreto de cuatro problemas visuales que pueden acabar en ceguera o al menos en pérdida de visión que significaría un impacto para la calidad de vida de los pacientes afectados, y con ello un incremento del gasto destinado a ello²⁸.

La patologías más significativas son: Glaucoma, retinopatía diabética, catarata y DMAE. Cuando hablamos de gasto, hemos de tener en cuenta tanto los costes **directos**: todos los costes que afronta el sistema sanitario, público o por parte de

otros pagadores (aseguradoras, pacientes,...); y los costes **indirectos** derivados de la pérdida de productividad de los pacientes, de la pérdida de puestos de trabajo,.. y por los cuidados regulares u ocasionales que precisan (familiares, entorno próximo, vecinos, amigos,...)

Figura 4: Población legalmente ciega por países UE



Por patologías, observamos que por un lado el peso de cada una de las patologías y por otro el impacto medido en DALYs.

Un DALY= Años de vida corregidos en base a la incapacidad; los cuales representan un año perdido de vida sana

Será la unidad que utilizemos con frecuencia para cuantificar el impacto en el paciente y en su entorno, el impacto de una deficiencia en la calidad de vida.

Figura 5: Distribución global por enfermedades

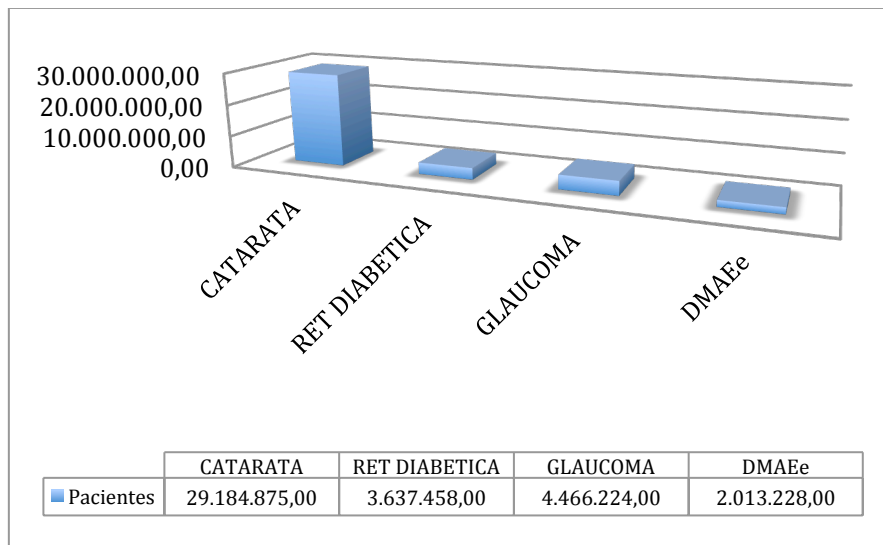
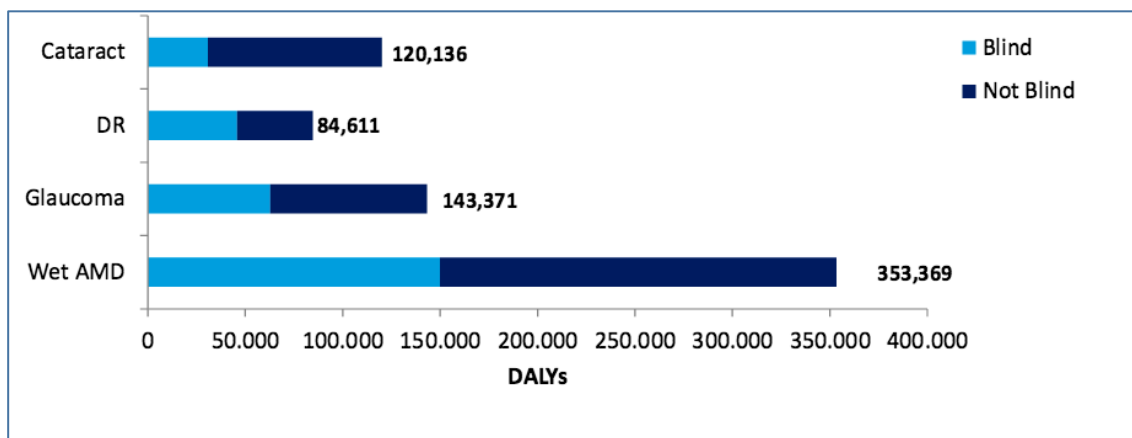


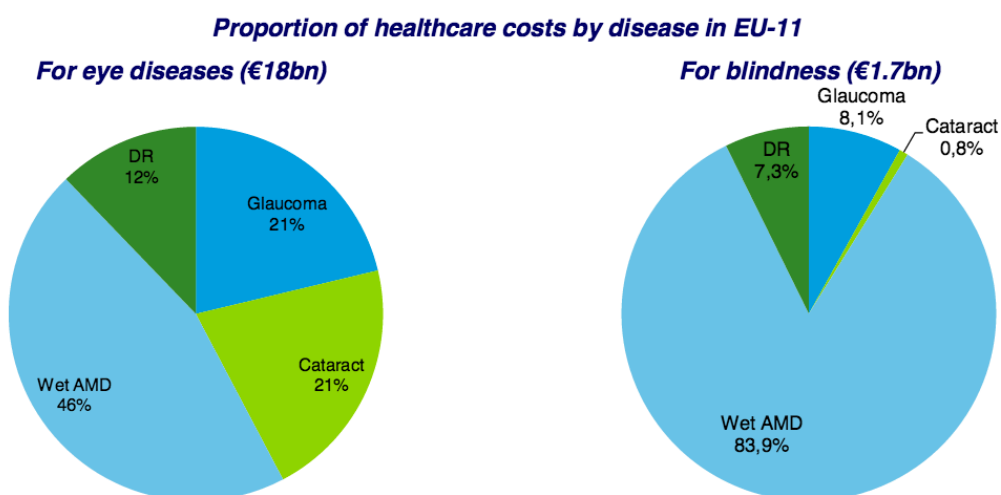
Figura 6: Pérdida estimada de días de bienestar por las enfermedades del ojo. DALYs en 2013



Podemos observar que si bien el proceso menos prevalente de las cuatro más significativas de las patologías oftálmicas, es la DMAEe, es de largo la que más pérdida ocasiona, tanto en los sujetos con clínica y disminución de visión, como en los considerados ciegos legales, llegando a perderse en el conjunto de los 11 países estudiados, más de 350 mil días de bienestar.

De la misma manera, estas enfermedades supondrán un coste directo a los sistemas sanitarios de los 11 países estudiados, del que la DMAE es responsable del 46%, de 18 billones de Euros (8,28 bn € por DMAE en el caso de la enfermedad clínica) y del 83,9 % de 1,7 billones de Euros en el caso de los ciegos legales (1,4 bn €)

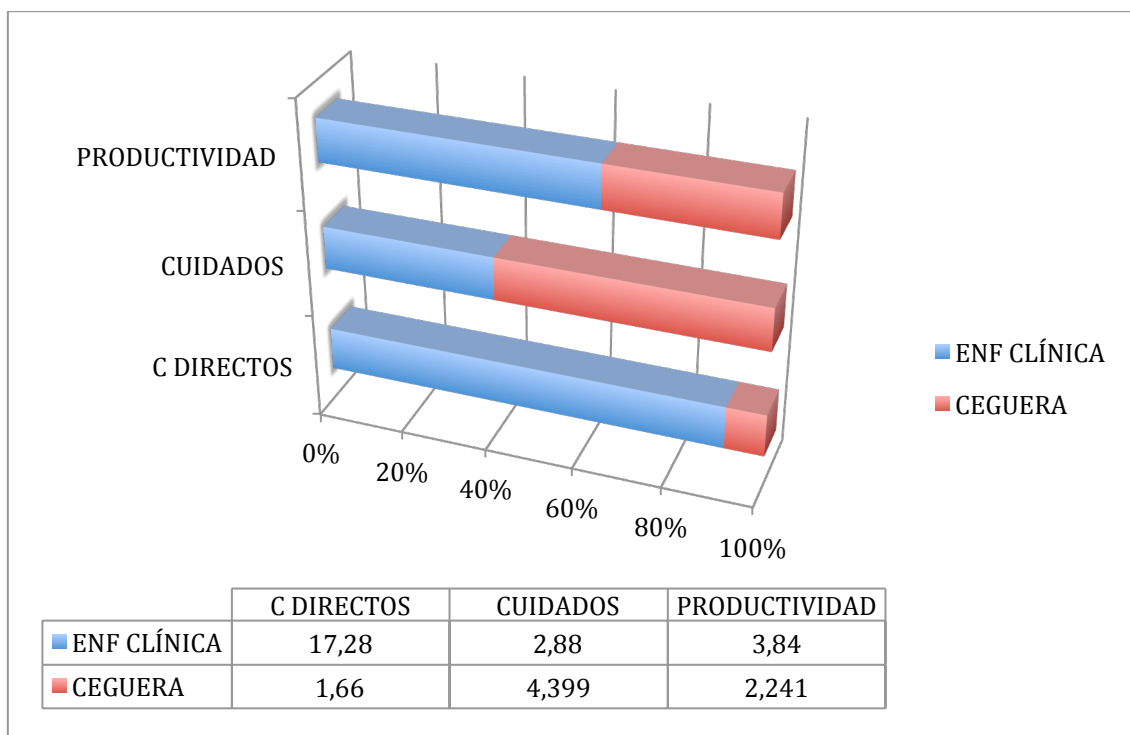
Figura 7: Proporción de costes directo por enfermedad



Otro tipo de costes son los costes indirectos producidos por la pérdida de productividad y por los cuidados no protocolizados (asistencia, desplazamientos,...) que en el caso de la enfermedad clínica, significan 24 bn € y en 83 bn € para la población con ceguera total. La distribución en, por un lado los costes directos e indirectos (cuidados no protocolizados y productividad) se ha estimado que se distribuye tal y como se describe en el gráfico. De éste podemos concluir, que los gastos directos son importantes especialmente en la fase de

enfermedad clínica, antes de la ceguera, y es a partir de entonces cuando ganan en proporción los cuidados y la pérdida de productividad a costa de un descenso de las facturas sanitarias, que ya son menos necesarias

Figura 8: Costes totales para la patología oftálmica en EU-11 en billones de €

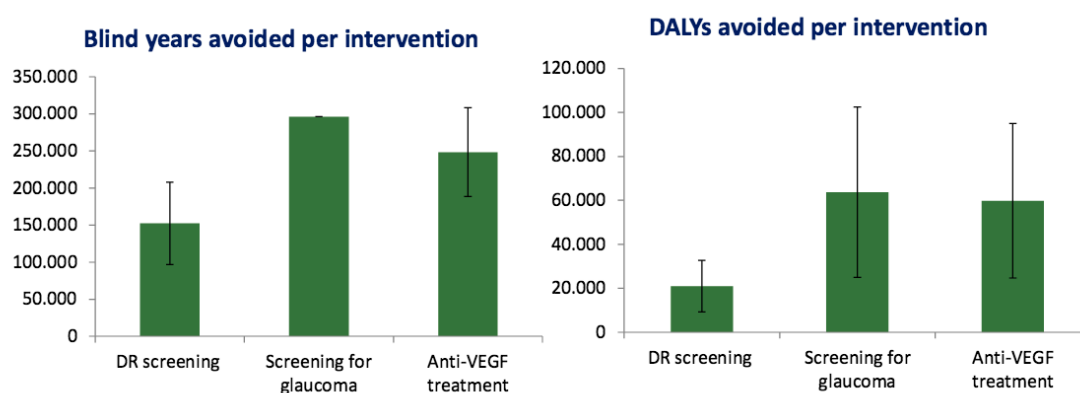


Definimos una intervención, como un acto a realizar frente a una patología, y éste lleva unos costes asociados y han de definirse como coste-efectivos o no en función de los DALY (Disability adjusted life years) y el producto interior bruto (PIB), así, las intervenciones son

- Muy coste-efectivos: Si el coste por DALY evitado es menor que el PIB per cápita
- Coste-efectivo: Si el coste por DALY evitado es entre 1 y 3 veces el PIB per cápita
- No coste-efectivo: Si el coste por DALY evitado es más de 3 veces el PIB per cápita

Seleccionando las intervenciones sobre la Retinopatía diabética, glaucoma y la degeneración macular asociada a edad exudativa (DMAEe), y en concreto la que nos interesa en esta última, la terapia antiangiogénica, observamos según el trabajo al que nos referimos del Fórum contra la ceguera, estas intervenciones podrían evitar en conjunto entre 208 mil y algo más de 308 mil años de visión ganados, y hasta 102.500 DALYs . En este caso, la actuación que más repercusión tendrá son las relacionadas con el glaucoma, seguido por la DMAEe. En el caso de las cataratas, los datos son insuficientes, pues en nuestro medio es poco frecuente la ceguera por catarata como también las pérdidas de visión graves. Los autores lo justifican como datos insuficientes

Figura 9: Impacto de las intervenciones en la reducción del gasto



Se estima que son las actuaciones de screening en el caso de la retinopatía diabética y en el glaucoma las más coste efectivas, mientras será la terapia antiangiogénica la que compensará más costes para la DMAEe

La gráfica adjunta nos indica las actuaciones, y de ellas las costo-efectivas. En la gráfica nos ofrecen el país con la intervención más costo efectiva y el que menos,

pudiendo ver de manera intuitiva, que en el caso de la DMAE, la gráfica está mayoritariamente dentro de la zona de alta coste-efectividad.

En conjunto las intervenciones pueden compensar, hasta 3,5 billones de €, siendo preciso ajustar los datos por países

Más centrados en nuestro medio, encontramos que no existen muchas referencias y fuentes potentes con las que comparar estas cifras, siendo en España el informe sobre la ceguera²⁹, realizado desde la fundación retinaplus+, la fuente con la que podemos comparar nuestras apreciaciones.

El trabajo realizado por la fundación es quizá el más completo de la epidemiología de la ceguera en España, recogiendo además las realidades terapéuticas y ofreciendo una visión que engloba los costes asociados, no sólo a la DMAE, si no también a otras patologías. Como datos relevantes, extraemos algunas definiciones que para el entendimiento de las conclusiones serán importantes. Por un lado, la definición de ceguera, es diferente en función del sistema de salud al que nos refiramos, pero en términos de AV, en España lo es a partir de 1/10 (0,1 de Snellen)

Tabla 4: Límite superior de la ceguera legal en términos de AV por países

País/Organización	Agudeza Visual (AV)
Suecia	1/30 (0,03)
Alemania	1/25 (0,04)
OMS	1/20 (0,05)
Francia	1/20 (0,05)
Holanda	1/20 (0,05)
España (ONCE)	1/10 (0,10)
Italia	1/10 (0,10)
Reino Unido	1/10 (0,10)
EE.UU.	1/10 (0,10)
Canadá	1/10 (0,10)

Fuente: Herren y Guillemet - Notación francófona (Decimal)

Se debe hacer distinción entre la “discapacidad visual “ y “ceguera” ya que conllevarán actuaciones diferentes, con costes distintos, al igual que el estudio EUREYE. En este caso se el trabajo se centra fundamentalmente como causas de ceguera en el glaucoma, retinopatía diabética, miopía patológica, DMAE y Retinosis pigmentaria. Los datos del informe se extraen del informe EDAD 2008, cuya metodología se basó en una encuesta realizada en todo el ámbito nacional mediante formularios entregados en domicilios y centros residenciales y asistenciales, donde se preguntaba por la percepción de la enfermedad por parte del paciente y del entorno.

El informe de la ceguera reconoce limitaciones por la escasez de fuentes, teniendo que recurrir a los datos estadísticos públicos, y a hacer inferencias en base a otros trabajos en otros países, como Reino Unido^{30,31}, otras plurinacionales³². Para establecer los costes de la DMAE en España, se han calcularon en el Informe para la ceguera los costes directos asociados a la DMAE, en base a un estudio concreto sobre pacientes reales; los costes asociados a la productividad se extrajeron de una estimación de la población ocupada. Para calcular los costes globales de la ceguera se calcularon por estimación desde otros estudios en otros países de nuestro entorno. Se mostraron las implicaciones sociales que la discapacidad visual tiene para las personas que la padecen. Así, los costes directos de la DMAE vienen expresados en la siguientes tabla, en la que consideran costes directos a la enfermedad y costes directos no asociados a la visión, además de los costes directos del tratamiento y manejo de la enfermedad³³

Tabla 5: Costes directos por categorías de la DMAE en España

Partidas de coste	Probabilidad	Coste medio	Coste anual total
Costes médicos directos asociados a la visión			1.495,50 €
Costes asociados a rehabilitación de la visión	24,7	189 €	53,11 €
Equipo para la mejora de visión	21,3	820 €	160,17 €
Coste de visitas al oftalmólogo/optometrista	53,9	198 €	72,68 €
Costes de las lentes de contacto y gafas	20,2	420 €	58,95 €
Evaluación de la retina por un especialista	52,8	99 €	641,32 €
Costes de los tests de diagnóstico	66,9	293,44 €	509,28 €
Costes médicos directos no asociados a la visión			769,69 €
Costes asociados a caídas	13,5	4.702,10 €	465,49 €
Tratamiento de la depresión/ansiedad	32,6	184 €	304,20 €
Costes directos no médicos asociados			2.320,12 €*
Costes Totales			4.585,31 €

Fuente: Alan Cruess et al, 2005

(*) Costes sociales asociados a una persona que está prácticamente ciega ajustados según IPC.

Tabla 6: Coste del tratamiento de la DMAE (1er año)⁵³

	Coste Unitario	Uso de recursos
Consultas	198 €	12
Angiografía de fluoresceína	230 €	1
OCT	180 €	12
Vial de ranibizumab 2,3mg/0,23mL	824,6 €	5,6
Coste Anual Total Primer año		9.384 €

En ese momento, para un precio de fármaco (RBZ) de 824,6 € , el coste medio al año del tratamiento es de 9384 €. Existían, igual que ahora, otras alternativas, pero sin indicación en ficha técnica, y su análisis escapa al objetivo del trabajo.

Los otros costes añadidos son los asociados a la pérdida de productividad, que se estiman a partir de la hipótesis del trabajo de “The cost of Blindness”²⁸

Inicialmente se valora la diferencia salarial entre una persona discapacitada y una persona con normovisión: 19.654,85 frente a 22.355,35 €, esperanza de vida y situación laboral de los casos considerados³⁴. En este informe , en el caso de la DMAE, no se estiman costes por pérdida de productividad en DMAE, por la escasa incidencia que tiene en menores de 65 años (edad de jubilación) en 2012, aunque el concepto hay que mantenerlo, ya que podría revisarse.

En cualquier caso la media de los costes por discapacitado visual, la DMAE supone el 35 % del total, y en el caso de ceguera el 32,20 %, sobre un total de 360 millones de €: 115,92 millones de €; según fuentes de la ONCE.

MANEJO DE LA DMAE

Del Ensayo Clínico a la Práctica diaria

Hemos establecido con anterioridad que las primeras referencias estructuradas para el manejo de la DMAEe vienen del MPSG¹ en el que se describía las características básicas de la exploración para indicar las opciones de tratamiento. Se concluyó en su momento que, fuera de las soluciones nutricionales, el láser argón era aplicable en lesiones cuyo límite más próximo a la fovea, debía estar a más de 200 micras de ésta. No obstante estos conceptos dejaron de ser aplicables con la llegada de los tratamientos farmacológicos para la neovascularización coroidea y por lo tanto para la DMAE, aunque los datos obtenidos, especialmente los epidemiológicos, y los factores de riesgo, fisiopatología,... aún son útiles²⁵

El manejo como tal de la DMAEe, comienza con la primeras opciones terapéuticas que nos permitieron ralentizar la caída de AV ⁷⁵: La Terapia Fotodinámica (TFD) que aparece como un nuevo concepto, que se diferenciaba de los tratamientos entonces convencionales, basado en fotoquimioterapia, El término de Terapia Fotodinámica se acuña en los primeros años del siglo 20 por Tappeiner que junto a Jodlbauer³⁵. Describieron las primeras reacciones con agentes fotosensibilizantes.

La Terapia Fotodinámica (TFD) es descrita por la Academia Americana de Oftalmología como la combinación de un fármaco y un procedimiento en el que existe una sensibilización de este fármaco por una fuente luminosa. La fuente sensibilizante es una luz láser diodo que proporciona una longitud de onda de 689 ± 3 nm con una fluencia de 50 J/cm^2 , y a una intensidad total de 600 mW/cm^2 , durante un periodo de 83 segundos. La intensidad de la luz no es suficiente para producir un daño térmico pero sin embargo si es capaz de iniciar una reacción

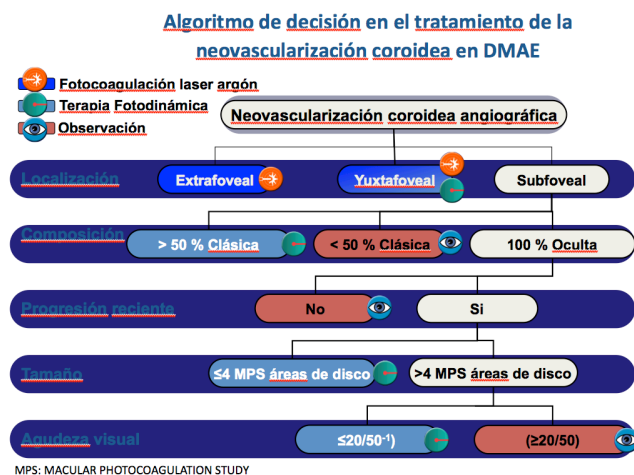
fotoquímica. En caso de precisar retratamientos se estableció el periodo de seguridad en tres meses, por debajo de los cuales no se recomendaba repetir el tratamiento. Este dato es importante a la hora de ver cómo la TFD convierte al paciente con DMAE en crónico; cambia el manejo de la enfermedad

Para la aprobación de la TFD en el tratamiento de la DMAE el report número 1 del estudio TAP⁷⁵ se incluyeron pacientes con evidencia de NVC subfoveal, con agudeza visual (AV) entre 20/40 y 20/200 y mayor diámetro de la lesión ≤ 5400 micras. Los pacientes fueron randomizados 2:1 respecto a tratamiento con TFD versus Placebo. Los pacientes fueron visitados cada tres meses y se consiguió un cumplimiento del 94 %. Se estableció como objetivo la pérdida de AV de menos de 3 líneas de ETDRS. Otros objetivos secundarios era el control del tamaño, sensibilidad al contraste y el numero de ojos que perdían menos de 30 letras (5 líneas). Los tratamientos se deciden con un intervalo de tres meses al menos siempre que existiesen signos de difusión angiográfica. A un año el 61,2 % de los ojos tratados perdieron menos de 15 letras, frente al 46,4 % de los no tratados, resultando un diferencia estadísticamente significativa. Los ojos tratados perdían 2,2 líneas de media frente a 3,5 en el grupo placebo. En el reclutamiento del TAP se trató de que las NVC fueran clásicas, pero tan solo ocurrió en el 10 % de los ojos. Aproximadamente tres cuartos de los ojos reclutados contenían componente oculto, y esto permitió que en un análisis detallado de los resultados, se evidenciase que la TFD era eficaz para las NVC clásicas y predominantemente clásicas, es decir, menos del 50 % de su extensión era oculto. A dos años (Estudio TAP. Report 2) ³⁶ en el subgrupo de NVC clásica, se mantienen las diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes tratados con Verteporfin. Sin embargo no hay diferencias entre los grupos de membranas

mínimamente clásicas. Se concluyó entonces que la TFD era útil para lesiones con menos del 50 % oculto, y que los pacientes necesitarán 3,4 tratamientos / año de media

En el reporte del grupo VIP^{37,38} se cuantificó el riesgo de disminución de agudeza visual en pacientes con DMAE, con neovascularización coroidea oculta o mínimamente clásica enfrentando verteporfin con placebo, analizando resultados a 12 y 24 meses. Así se concluyó que la TFD era eficaz en lesiones ocultas 100% pero no en las mínimamente clásicas (predominantemente ocultas)

Figura: 1:Algoritmo del manejo de DMAE con TFD



El que aparece en la Fig 1 es uno de los primeros algoritmos para el manejo de la DMAE, inspirado tanto en los parámetros de los estudios pivotaes como en la experiencia del manejo de los pacientes; por ejemplo, el límite en la AV es relativo, y nos fijaremos más en la variación reciente que en la AV como valor absoluto

En caso de precisar retratamientos, se fijaron con un espaciado de tres meses, Esta cadencia fue la establecida en los estudios, TAP y VIP y aunque han existido intentos de encontrar pautas más eficaces, con retratamientos más próximos en el

tiempo³⁹, no han ofrecido mejoras en el pronóstico visual, al menos a un año. La media de sesiones de TFD era entre 4-5 cada dos años, según las series, este dato, ya por si mismo fue suficiente para cambiar los esquemas de las unidades especializadas que precisaron actualización de protocolos y estudios de eficiencia⁴⁰

Los resultados clínicos de la TFD llevada a la práctica clínica fueron bastante parecidos a los logrados en los ensayos pivotaes, incluso optimistas. Aprendimos a trabajar con el paciente con DMAE, o mejor dicho, al paciente con neovascularización coroidea. Sin embargo, se puede apreciar que es relativamente frecuente que, en casos teóricamente favorables, los resultados no eran los esperados y aparecen en bibliografía algunos efectos no deseados y en la clínica algunos fracasos del tratamiento. Este hecho se trata de explicar por la constancia de la existencia de un aumento de los factores proinflamatorios provocados por la misma TFD^{41, 42}

Esta circunstancia llevó a buscar opciones para mejorar el pronóstico de la DMAEe, y hasta la llegada de los antiangiogénicos, muchos pacientes se beneficiaron de los corticoides intraoculares, más concreto la triamcinolona, con la que no se realizó nunca un ensayo clínico, aunque si numerosas series con las que se demostró su eficacia. Aunque también las complicaciones, como las hipertensiones oculares graves y el desarrollo de catarata rápidamente, lo cual convirtió la Triamcinolona en una alternativa poco perpetuable, pero sin duda fue una solución para muchos casos, ya que ahora teníamos pacientes crónicos con una demanda de tratamiento alta, consumidores de recursos que en cualquier caso, en su gran mayoría desembocarán en ceguera legal

Tabla 7: Series de triamcinolona intravítrea

Corticoterapia intravítrea con triamcinolona				
Serie	Ojos	Seguim	Resumen	
Spaide	26	12 m	↑ 2,5 líneas	
Rechtman	14	18 m	7 % - ↑ >30 letras	50 % estable
A Agustín	199	11 m	↑ 1,18 líneas	

En 2004, la FDA aprueba la utilización de Pegaptanib⁶ como fármaco sucesor de la TFD e introduce el uso del espacio vítreo como vía para llegar a la mácula. Podríamos decir que ahora si cambia definitivamente el manejo de la neovascularización coroidea. Pegptanib es un antagonista del VEGF selectivo, en concreto de la isoforma 165. Es un aptámero que se une al VEGF₁₆₅ extracelular. El ensayo clínico que dio lugar a la aprobación del fármaco fue el VISION⁴³. Se aprobó con una pauta de 54 semanas de seguimiento inyectando cada 6 semanas, evidenciando su superioridad frente a placebo, perdiendo menos letras que éste.

El empleo de Pegaptanib en ese momento se consideró un avance imorante en el manejo de la DMAEe ya que *“Los resultados obtenidos en los estudios preclínicos de pegaptanib son extremadamente alentadores y parecen superar todos los inconvenientes de las terapias disponibles en la actualidad”*⁴⁴

La cronificación del manejo de la DMAE e se hizo evidente, y para diseñar el futuro de éste se trabajó en el campo de la farmaeconomía, para poder provisionar los departamentos y justificar el gasto creciente de la los mismos. Fuimos integrantes de una mesa de expertos²⁷ que publicó en 2007 un artículo para realizar un análisis costes y poder argumentar las modificaciones de protocolos ente las opciones existentes entonces, Pegaptanib vs Verteporfin. De el análisis resultó la

coste-efectividad del manejo de la DMAE con Pegaptanib, considerando los años de MAVC ganados y los costes indirectos de la enfermedad.

Ya concluíamos entonces que el empleo de pegaptanib sódico supone un coste incremental de 1530 € por cada año de visión adicional y de 3710 € por cada unidad de visión conservada (AVAC) comparándolo con la TFD; muy inferiores a los umbrales aceptados en países desarrollados (30.000 €)

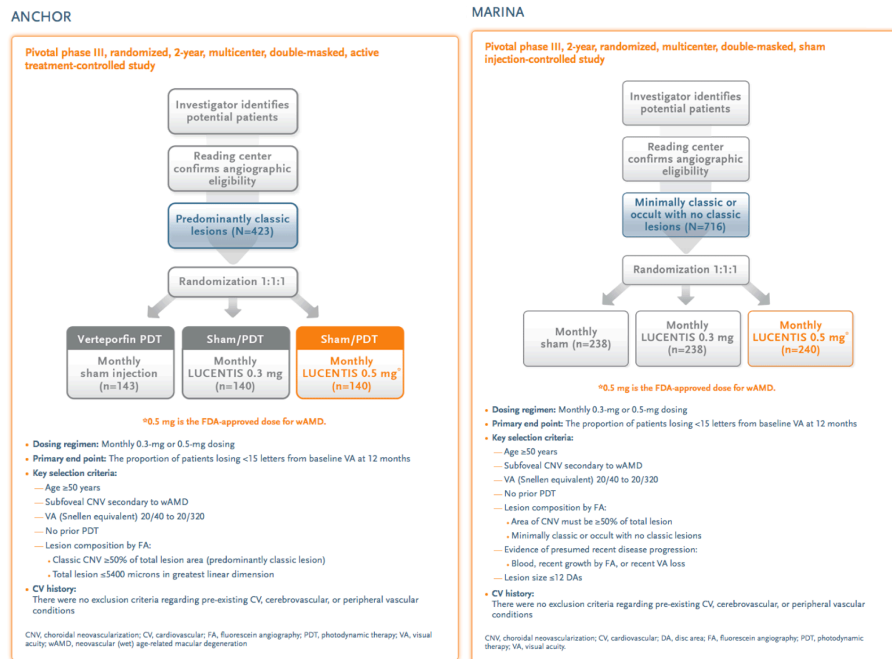
Tabla 8: Coste y efectividad incremental derivado del uso de pegaptanib o TFD en DMAEe

Tratamiento	Coste esperado (€)	Coste incremental (€)	Efectividad (años de visión)	Efectividad incremental (años de visión)	CCEI
TFD + Visudyne	5.812		2,44		
Macugen	7.296	+ 1.484	3,41	+ 0,970	1.530 €
Tratamiento	Coste esperado (€)	Coste incremental (€)	Efectividad (AVAC)	Efectividad incremental (AVAC)	CCEI
TFD + Visudyne	5.812		4,37		
Macugen	7.296	+ 1.484	4,77	+ 0,400	3.710 €

Estábamos hablando de minimizar la pérdida de AV y de rentabilizar la conservación de visión útil, un objetivo aún pobre. El empleo de pegaptanib en la práctica clínica de vio limitado por varios factores, por un lado, la resistencia del propio sistema sanitario al que le cuesta modificar sus estructuras de gasto, por lo que supuso el periodo de adaptación de las unidades de retina médica a los cambios de protocolos y sobre todo por la puesta en escena de otros competidores. En 2005 Stephan Michaels et al publican un interesante trabajo donde a pacientes con DMAEe se les trató con 5 mg/Kg de Bevacizumab via intravenosa, observando en ellos una mejoría de AV, y en las diagnosticas OCT y AFG⁴⁵. Este trabajo surge de la observación⁴⁶ en monos de disminución de difusión en membranas inducidas por láser en el contesto del desarrollo de Bevacizumab para el tratamiento del cáncer colo-rectal, para lo que fue finalmente aprobado por la FDA⁴⁷

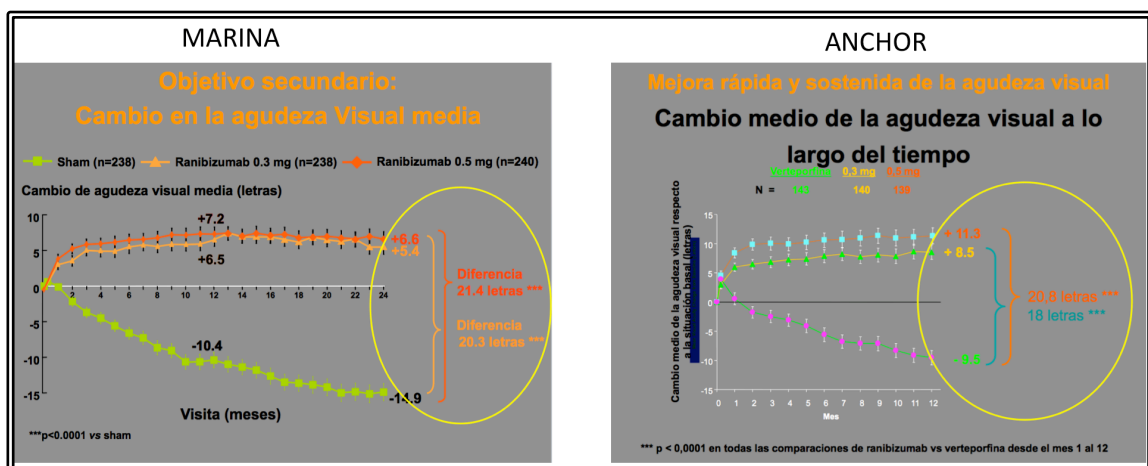
Bevacizumab fue rápidamente adoptado para el uso intravítreo por su bajo coste fácil acceso, a pesar de no contar con ensayos clínicos que avalaran su eficacia, pero sobre todo, su seguridad. Éstos llegaron varios años después al surgir la necesidad de realizar estudios que enfrentaran los fármacos con indicación en ficha técnica, con los que no la tenían, pero sin embargo, se convirtieron en competidores reales, sin duda, influenciados por la disminución de costes que estos últimos suponían. Otro de los competidores, fue Ranibizumab, cuya aprobación por la FDA para el uso en DMAE data de Junio de 2006⁷. Esa aprobación se basó en los ensayos clínicos ANCHOR⁴⁸ Y MARINA⁴⁹. Los objetivos principales en los dos casos era identificar la proporción de pacientes que perdían menos de 15 letras ETDRS desde la visita inicial en membranas neovasculares al menos 50% o más con componente clásico en monoterapia con Ranibizumab (RBZ) en el caso del ANCHOR y en el caso de las MNV mínimamente clásicas u ocultas, en el MARINA. En ambos casos se enfrentaron dosis de 0,3 mg y 0,5 mg. El régimen inicial era una pauta fija de inyecciones mensuales (cada 4 semanas), independientemente de la exploración. Estos ensayos fueron los primeros que nos ofrecieron gráficas de ganancia neta de visión. Abandonamos conceptos como la ganancia relativa o “estabilidad” cuando hablamos de pérdidas funcionales importantes. El reto a partir de este momento es encontrar una estrategia sostenible, tanto desde el punto de vista gerencial como asistencial

Figura 10: Diseño ANCHOR y MARINA



Las conclusiones de estos ensayos fueron un punto de inflexión para el manejo de la DMAEe, tanto por los resultados clínicos, como por la confirmación de que la NVC era ya una enfermedad crónica, que precisaba tratamiento intensivo y que con éste, era posible conseguir mejorías importantes de la visión.

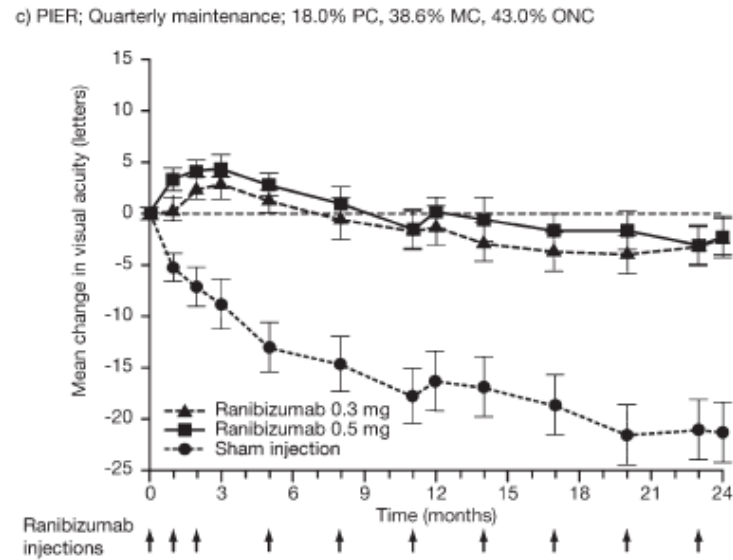
Figura 11 MARINA y ANCHOR: Gráficas de AV



Las bases para estos resultados de RBZ en DMAEe partían de tratamientos muy intensivos, que difícilmente son replicables con otros regímenes. Otra de las consecuencias de estos resultados, fue el progresivo abandono de las clasificaciones angiográficas de las MNV, ya que la respuesta era superponible, e independiente de si era oculta, o más o menos clásica la lesión, o bien, no tan determinante. La realidad de la estructura de los servicios de oftalmología y más concretamente de los departamentos de retina, hicieron que inicialmente se tuvieran que buscar pautas con las que alcanzar un compromiso entre la eficacia y la sostenibilidad tanto desde el punto de vista económico como por la presión asistencial que generaba. Las pautas fijas de tratamiento mensual no eran sostenibles por el sistema sanitario, que carecía de dotación presupuestaria para ello, ni para las estructuras de los servicios de oftalmología.

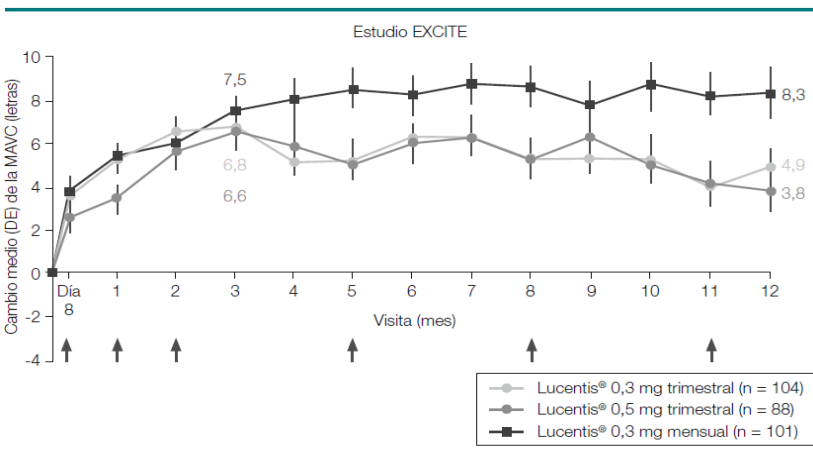
El Ensayo PIER⁵⁰ se diseñó con una pauta fija, más restrictiva, también con dosis de 0,3 y 0,5 mg, con una pauta de inicio de 3 inyecciones separadas 4 semanas entre ellas, con la que se conseguía la mejor AV posible tal y como se había objetivado en el ANCHOR y MARINA, a partir de las cuales no había significancia estadística a pesar de seguir inyectando. Posteriormente la pauta fue de inyecciones trimestrales fijas hasta los 12 meses programados. En este caso se observó mejoría respecto a la AV inicial, pero inferior a una línea ETDRS en ambos grupos (2,9 y 4,3 letras), aunque siempre estadísticamente superior al placebo. A 24 meses⁵¹ la gráfica nos mostró pérdida de visión bajo la referencia de la visita inicial a 2,2 y 2,3 letras respectivamente, (21,4 placebo). En definitiva, la mejoría inicial se pierde si disminuimos el ritmo de inyecciones.

Figura 12: Gráfico de AV: PIER 2 años



El estudio EXCITE⁵² buscó comparar las estrategias fijas mensuales (0,3 mg) con las trimestrales (0,3 y 0,5 mg), pero de nuevo se observó que si disminuía el número de visitas, que realmente era uno de los objetivos, pero que tan sólo estabilizaba la AV o las ganancias en general eran inferiores a una línea.

Figura 13: EXCITE: Gráfico de AV



Los resultados de las pautas fijas obligaron a buscar otras opciones, en las que conseguir un compromiso entre el control de la enfermedad, alcanzar o acercarse a las mejorías clínicas que se evidenciaron en los ensayos clínicos pivotaes y otorgar cierta flexibilidad a los médicos para personalizar la atención. Fueron 2 ensayos clínicos los fundamentales para ello, y con los que se modificó la ficha técnica para España: PrONTO⁵³ Y SUSTAIN⁵⁴.

Ambos ensayos buscaron un régimen flexible, en el caso del PrONTO guiando la necesidad de retratamientos por OCT. El plan fue pauta de inducción con tres inyecciones mensuales de RBZ 0,5 mg y tras ello reevaluar mensualmente la necesidad de tratamiento en base a variaciones de 100 micras en el grosor central de la fovea o pérdida de 5 o más líneas de AV el primer año de seguimiento y en el segundo se incluyó un enmienda por la que existían criterios cualitativos, como la presencia de líquido subretiniano, suficiente para retratar.

En el caso de SUSTAIN, la pauta inicial fue igual, 3 inyecciones mensuales, seguido de visitas mensuales y evaluación de criterios, OCT y AV (100 micras y/o => de 5 letras de pérdida según ETDRS) En este caso, el ensayo comenzó con la fórmula de 0,3 mg, para la inducción cambiando a 0,5 mg (que fue la dosis aprobada en Europa) para la parte flexible del seguimiento.

Los resultados fueron mejores que los recogidos en estrategias de pauta fija, PIER y EXCITE, pero aún inferiores a los que se obtuvieron en la estrategia mensual; aún así permitió en general unos resultados con perfiles de ganancia considerables y lo más importante, disminuir el número de inyecciones, y por tanto los costes asociados.

Figura 14: PrONTO: Gráfica de AV

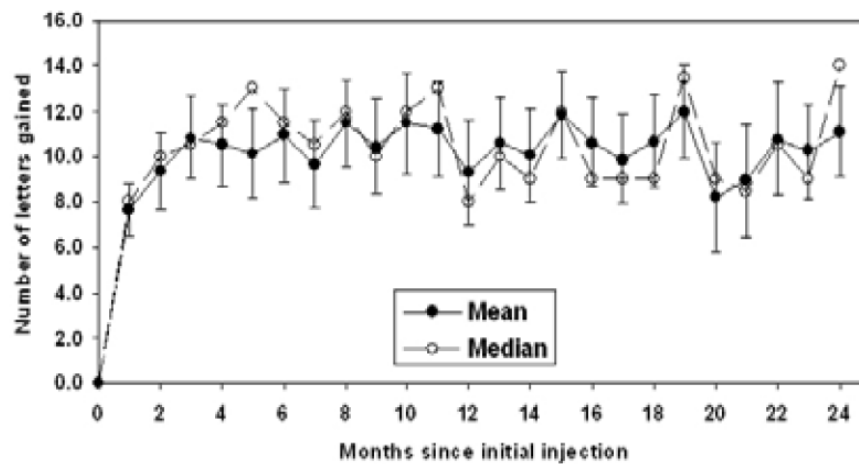
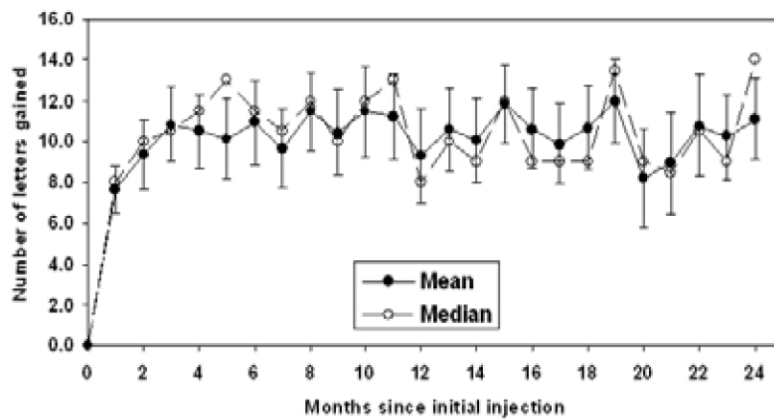
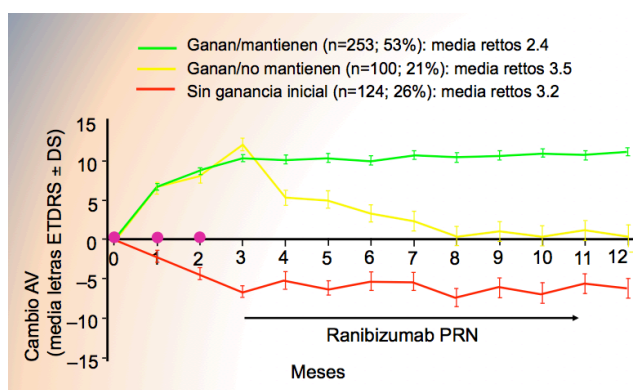


Figura 15: SUSTAIN: Gráfica de AV



Estos dos estudios fueron importantes para el manejo de la DMAEe y en general las MNV, casi de cualquier etiología. A partir de aquí se introduce de manera protocolizada la valoración tanto cualitativa como cuantitativa de la tomografía de coherencia óptica para las indicaciones de retratamiento y en adelante para la valoración de factores predictivos de la enfermedad, ya que se observó, en SUSTAIN que el comportamiento existe dispersión en el número de retratamientos, y que en base a ellos, la AV puede ser diferente.

Figura 16: SUSTAIN: Grupos de AV / Retratamientos



En PrONTO la AV mejoró de media hasta 11,1 letras y en SUSTAIN hasta 5,8 como máximo y 3,6 al final

No obstante la DMAEe es una enfermedad de largo recorrido, y por ello se diseñaron estudios como HORIZON⁵⁵, que recogió los pacientes que continuaron en estudio del ANCHOR y MARINA para disponer sobre todo de datos de seguridad y eficacia a largo plazo. Permitió recuperar pacientes, cambiar estrategia a los 12 meses,... y las conclusiones siempre van en la misma dirección: tratamientos seguros, y con tendencia a la pérdida tras la primera parte de la curva ascendente, en los casos en los que disminuye la frecuencia de tratamiento.

Así desde la introducción de los antivegf no selectivos, Ranibizumab y Bevacizumab, se ha establecido la necesidad de adaptar las estrategias de seguimiento a las posibilidades de gestión, por costes y por dimensión de los centros. Las primeras estrategias personalizadas, PrONTO y SUSTAIN consiguieron disminuir el número de retratamientos y buscar marcadores para establecer los protocolos: Se aceptó que la AV y los hallazgos tomográficos fueran los que condicionaran las decisiones. No obstante, para poder asumir el volumen de visitas, sin que se resintiera la clínica del paciente, fue necesario establecer alternativas, que nos ahorrara visitas, y en la medida de lo posible, tratamientos,

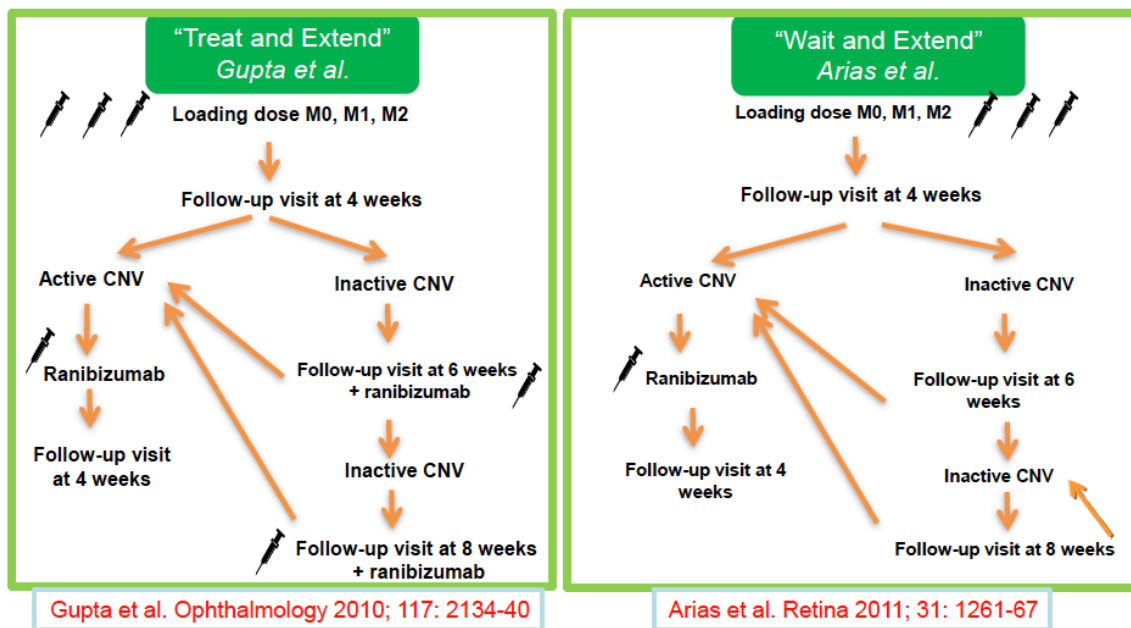
con lo que mejoramos, por un lado el coste /año del paciente con DMAEe en lo que al tratamiento se refiere, y el coste indirecto, al realizar menos visitas, menos desplazamientos, menos ausencias laborales de los familiares,...

El modelo 1+PRN que es el adoptado para la evaluación de nuestro modelo de tratamiento inicial, al entender que en ese momento, como se reflejó varias comunicaciones, como la correspondiente al Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT)^{56,57} que en una rama por fármaco fija esta estrategia, y en la discusión establece que el pronóstico visual es directamente proporcional a la capacidad de seguimiento del paciente, más que a la estrategia de tratamiento. Otros fijaron como factor predictivo fundamental, la AV inicial⁵⁸, siendo muy dispar las observaciones acerca de los signos tomográficos, a la hora de establecer un pronóstico

No obstante, en línea con lo expuesto, se hacía imprescindible, disminuir la frecuentación de los pacientes y tomar decisiones programadas para hacer sostenible el modelo de tratamiento. Surgen dos conceptos: La estrategia *proactiva* y la *reactiva*, encarnada por los modelos Wait & Extend (W&E)⁵⁹ y Treat And Extend (T&E)⁶⁰

La estrategia reactiva, busca hacer un seguimiento de paciente, que irá personalizándose a lo largo del tratamiento. El paciente se trata inicialmente con una pauta de inducción, igual que las otros modelos ensayados y posteriormente, cuando se observan signos de reactivación de la patología. La estrategia proactiva busca adelantarse a la reactivación de la enfermedad, con lo que además de la pauta de inducción, se pretende tratar antes de que aparezcan los signos de reactivación.

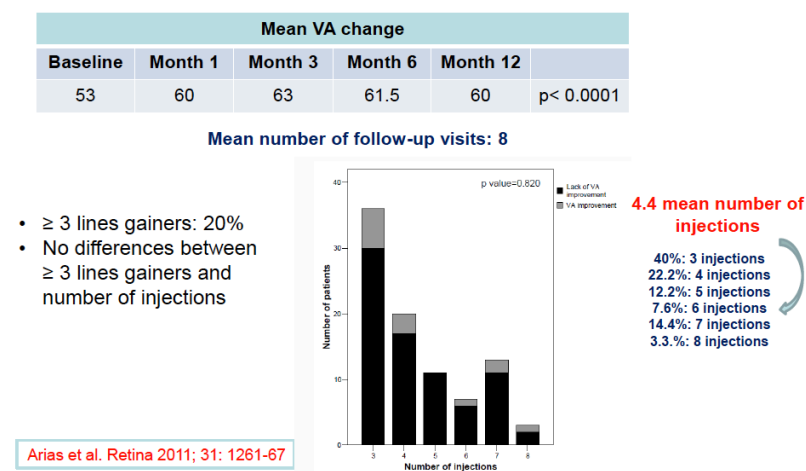
Figura 17: esquema de tratamiento pautas personalizadas



El objetivo de ambas pautas, es disminuir de manera racional sobre todo el número de visitas de los pacientes, siendo más restrictivo en el caso de W&E y más agresivo en el caso de T&E.

Cuando se analizan los resultados de ambos, vemos como en el caso de W&E, disminuimos las visitas hasta 8 (frente a las 12 en el caso de la pautas mensuales y algo más de 9 en las individualizadas PRN) con mejoras de AV estadísticamente significativas, pero moderadas.

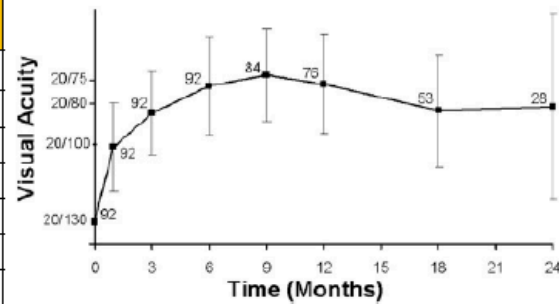
Figura 18: Resumen de resultados clínicos W&E



EN T&E vemos como el número de tratamientos es mayor, hasta 8,36 el primer año con un número de visitas parecido al W&E, pero la mejoría de AV es mucho mayor, 32 % por encima de 3 líneas ganadas frente a un 20 % en el caso de W&E

Figura 19: Resumen resultados clínicos T&E

Follow-up visits	Mean VA	VA median	p
Baseline (92)	20/135	20/100	
3 months (92)	20/85	20/60	<0,001
6 months (92)	20/77	20/60	<0,001
9 months (84)	20/75	20/54	<0,001
12 months (76)	20/77	20/50	<0,001
18 months (53)	20/87	20/60	0,001
24 months (28)	20/83	20/70	0,002



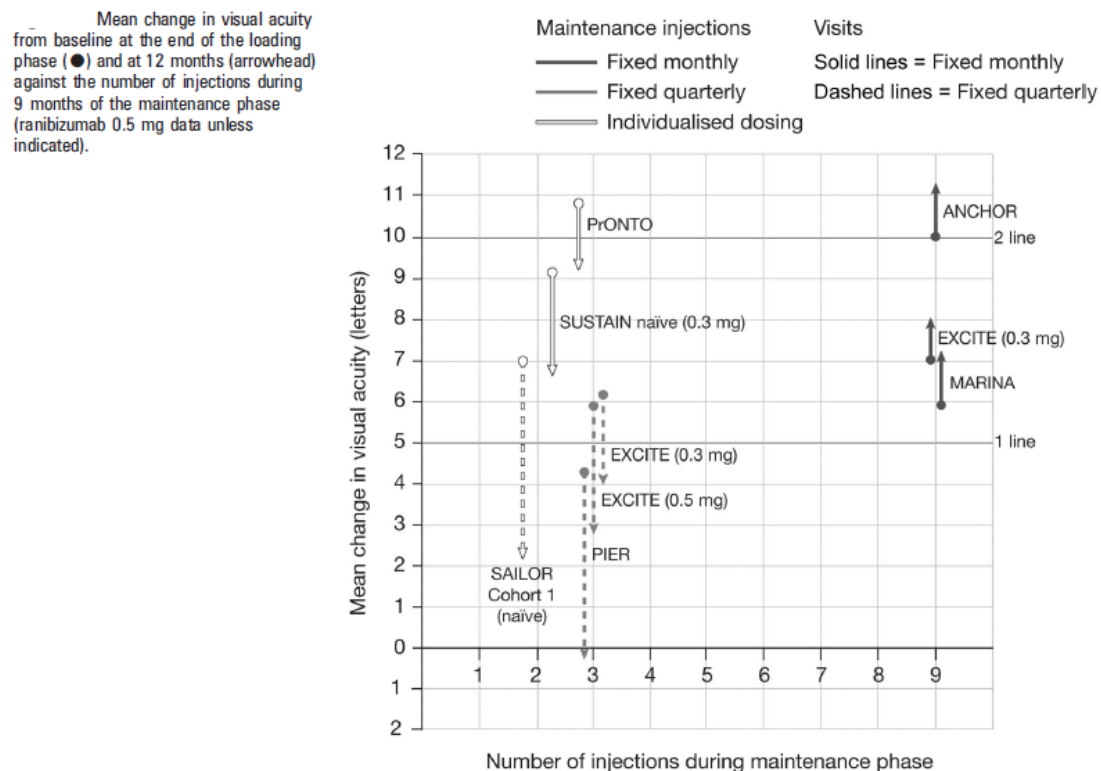
- ≥ 3 lines gainers: 32%
- Mean number of injections: 8.36 (1st year) and 7.45 (2nd year)

Gupta et al. Ophthalmology 2010; 117: 2134-40

En definitiva, en ambos casos observamos una disminución de número de visitas, pero con mucho mejor resultado funcional en la estrategia proactiva.

Hasta aquí hemos visto, como desde la aprobación de la indicación para RBZ, en la que era mandatorio la inyección mensual, se ha intentado buscar la manera de optimizar la gestión del paciente, sin perder la eficacia del tratamiento, pero siempre, además de los resultados individuales, es concluyente el hecho de que cuando tratamos menos, la AV cae. Lo hemos visto en otros ensayos, (HORIZON⁵⁵) en los que si desde una pauta mensual pasamos a PRN, la curva de visión también cae.

Figura 20: Esquema de resultados visuales EECC Ranibizumab



En este gráfico podemos ver como las estrategias personalizadas pueden estar a la altura de las indicaciones fijas mensuales, y el T&E estaría entre el PrONTO y SUSTAIN.

La realidad asistencial nos sigue condicionando la elección de las estrategias, donde seguimos persiguiendo una contención de gastos, que pasa tanto por disminuir las visitas, pruebas y tratamientos, como por disponer de fármacos alternativos que puedan alcanzar resultados funcionales aceptables. En los estudios “face to face” se han enfrentando fármacos y estrategias, y su utilidad radica en disponer de argumentos para ampliar las alternativas para el manejo de estos pacientes.

Estudios Face to Face

No es el objetivo de este trabajo desglosar estos ensayos, pero son una realidad que han dado lugar a protocolos, con indicaciones concretas con el único objetivo de contener el gasto en farmacia de esta patología, o bien para conseguir aprobación de nuevos fármacos. En este sentido, los primeros ensayos con un diseño sólido y con conclusiones más determinantes fueron el IVAN^{61,62} y CATT⁵⁶ que enfrentaron a Ranibizumab (RBZ) con Bevacizumab (BCZ) en diferentes pautas, fijas mensuales o PRN

Existieron algunas diferencias entre ambos estudios, ya que en el CATT los criterios de retratamiento fueron mucho más estrictos que en el IVAN, en la tolerancia a la existencia de líquido subretiniano, en la indicación de tratamiento ante la existencia de DEP, y en lo relativo a la exigencia de realización de las tomografías con SD-OCT, contra la laxitud en estos puntos no se trataron los DEP, y la lectura de las OCT en las que tan sólo se permitió SD-OCT

Estos ensayos nos volvieron a mostrar que las estrategias fijas mensuales, intensivas son más eficaces que las PRN, aunque entre fármacos no hubieron diferencias estadísticamente significativas, si hay en todos los casos una tendencia a la mejor respuesta de la AV con RBZ y menor necesidad de reinyecciones, aunque también sin alcanzar significación estadística salvo en el CATT a 2 años entre los regímenes PRN a favor de RBZ⁵⁷. En cuanto a seguridad, que era un objetivo principal en ambos casos se concluyó que tampoco había diferencias significativas, pero si que existió un mayor número de efectos adversos graves con BCZ.

Los otros ensayos relevantes que enfrentan fármacos para el tratamiento de la DMAE, son los que sirvieron para la aprobación de la nueva generación de

antiangiogénicos, los VEGF-TRAP,: Aflibercept. tuvo el visto bueno para su empleo en DMAEe en base a los estudio VIEW1 y VIEW2 ^{63,64} en Noviembre de 2011 por la FDA⁶⁵

Los pacientes asignados aleatoriamente al régimen de 2 mg de aflibercept administrado cada 8 semanas, después de tres dosis iniciales mensuales, mostraron ser no inferiores y clínicamente equivalentes al grupo de pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab administrado cada 4 semanas. Para conseguir estos resultados, durante el primer año los pacientes tratados con aflibercept recibieron 7,6 inyecciones de media, mientras que los pacientes tratados con ranibizumab recibieron 11,3 inyecciones en el mismo período de tiempo. Durante el segundo año, los pacientes continuaron recibiendo la dosis a la que habían sido asignados inicialmente, pero con una pauta de dosificación a demanda modificada, basada en la evaluación de la agudeza visual y la tomografía óptica de coherencia (OCT). En caso de no presentar signos de reactivación recibían como mínimo una inyección trimestral siendo tratados proactivamente, adelantándose al curso normal de la enfermedad. En el segundo año las diferencias entre ambos fármacos se redujeron, lo que sugiere que este fármaco ofrece los mejores resultados cuando se emplea en forma de pauta fija, y que al cambiar a pauta personalizada, su eficacia baja. Esto copia de alguna manera el comportamiento de RBZ. Y hasta la fecha no hay evidencia de superioridad, si no de no inferioridad^{66,67}

DMAE. PRÁCTICA REAL

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Hemos repasado hasta ahora los aspectos básicos de la Degeneración Macular Asociada a Edad, no tanto los hallazgos clínicos y descriptivos de la enfermedad, y si fijándonos en aspectos epidemiológicos, que condicionará el esfuerzo que el sistema sanitario debe de hacer para que sus usuarios minimicen las consecuencias de ésta. La DMAE es una de las primeras causas de ceguera no reversible y la primera por encima de 65 años en el mundo occidental ¹⁴ y la realidad de nuestros indicadores demográficos ⁶⁸, especialmente la tasa de crecimiento vegetativo (considerado bajo por debajo de 4), y el índice de envejecimiento nos obliga a pensar que esta enfermedad será cada vez más prevalente en nuestro medio. desde el punto de vista epidemiológico y sobre todo económico y social, ya que los recursos dedicados a ellos serán cada vez más cuantiosos.

Figura 21: Crecimiento vegetativo anual. Fuente: www.ine.es

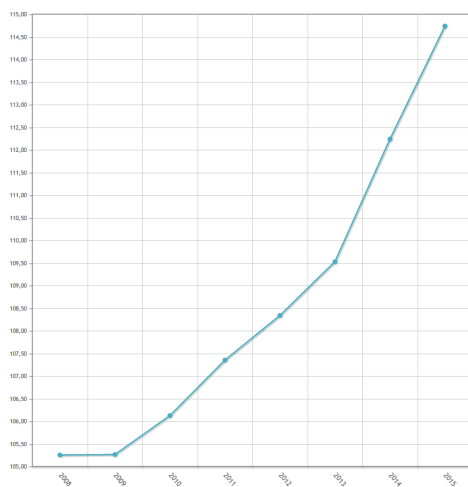
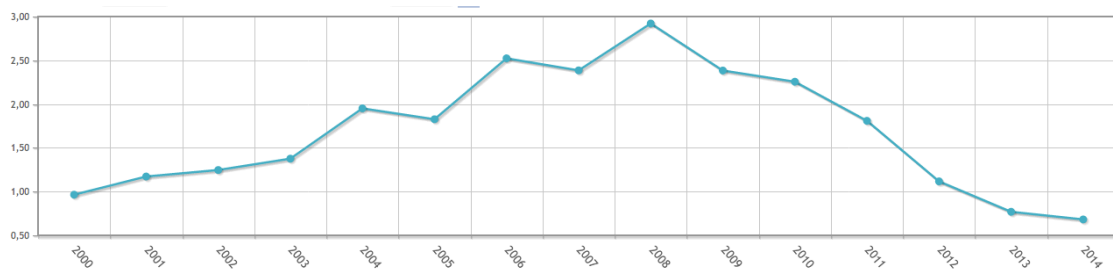


Figura 22: Tasa de envejecimiento en España



Como médicos, hemos de observar el cumplimiento de protocolos eficaces, pero a la vez eficientes. En este sentido, hemos de adaptar dentro de nuestros organigramas, estrategias flexibles y adaptables a las variables que el entorno administrativo nos imponga. Así, igual que es importante conseguir conocer cuanto de eficaz es la estrategia elegida para una patología, debemos de conseguir disponer de factores predictivos que nos permitan, dado el caso, marcar prioridades si fuese necesario. Una vez que conocemos que nuestra estrategia es acorde con lo esperado, debemos de establecer si los recursos que estamos consumiendo son proporcionales a las posibilidades de nuestro entorno, sabiendo que la opción de no tratar la enfermedad, también acarreará una carga para la comunidad

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Objetivo principal: Validar los resultados de nuestra serie, tratada de acuerdo a una estrategia concreta (1+PRN). Es importante asegurarse que los resultados son equiparables a los de otros investigadores para que demás conclusiones sean exportables
 - Objetivo secundario: Conocer cuáles de las observaciones extraídas de las exploraciones pueden actuar como factores predictivos de éxito del

tratamiento, ya que de esta manera se podrán marcar prioridades en caso de ser necesario

- Objetivo principal: Establecer un análisis de los costes de la terapia antiangiogénica en base a los datos extraídos de la muestra poblacional seleccionada, para la estrategia elegida y establecer su coste-eficacia
 - o Objetivo secundario: Comparar los costes del tratamiento frente a la eventualidad de no realizar el tratamiento

Dada la realidad económica en la que los sistemas públicos de salud han de moverse, teniendo en cuenta que se asume como una variable fija el bienestar de la población, hemos de hacer una estimación de si la oferta de esta prestación, es una carga para el sistema, o por el contrario es económicamente rentable para el conjunto.

Material y Métodos

Tipo de estudio.

Estudio retrospectivo, basado en una cohorte multicéntrica procedente de dos hospitales: Hospital Universitario Clínico San Carlos y Hospital Politécnico La Fe de Valencia

Material

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de Degeneración Macular Asociada a Edad exudativa, que hubieran sido incorporados a las bases de datos de los servicios durante el año 2012 y hubieran sido tratados según una estrategia 1+ PRN estricta.

Se dispuso de tomógrafo de coherencia óptica Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) en ambos centros y optotipos ETDRS retroiluminados

Método

La recogida de datos se realizó utilizando una hoja de Excell donde se incorporaron los datos que figuran en la tabla expuesta:

Tabla 9: Datos recogidos en tabla excell

EDAD	EDAD	SDQA_DEP	PRESENCIA DEP
SEXO	SEXO	SDQA_HYAL	TRACCIÓN HYALOIDES
OJO	LADO OJO	RETI_LIPID	PRESENCIA EX LIPÍDICOS
CRISTALINO	ESTADO CRISTALINO	RETI_HEMO	PRESENCIA HEMORRAGIA
SDQA_TIPO	TIPO NVC OCT	RETI_ATROF	PRESENCIA ATROFIA
SDQA_TOPO	TOPOGRAFÍA NVC	RETI_FIBRO	PRESENCIA FIBROSIS
SDQA_GROSOR	GROSOR FOVEAL POR SD-OCT	RETI_HDRU	PRESENCIA DRUSAS DURAS
SD_ISOS	ASPECTO ELIPSOIDES SD-OCT	RETI_SDRU	PRESENCIA DRUSAS BLANDAS
SDQA_MB	ASPECTO MB BASAL SD-OCT	FAF_BCVA	AV OJO CONTRALATERAL
SDQA_EPR	ASPECTO EPR SD-OCT	FE_LESI_0	TIPO LESIÓN OJO CONTRALATERAL
SDQA_DRNS	PRESENCIA DRNS	IINYECCIONES	NÚMERO INYECCIONES

La elaboración de la tabla fue efectuada en los dos centros, anotando las características de filiación, edad, sexo ojo y estado del cristalino, y las características cualitativas y cuantitativas de las tomografías de coherencia óptica (OCT) que se efectúan por protocolo a los pacientes.

La AV se realizó según el protocolo del ETDRS^{69,70}, según el cual la toma se realiza a 4 metros, puntuando a partir de 30 letras en el caso de poder leer la línea superior del optotipo ETDRS. Se suma cada letra que el paciente es capaz de leer y se detiene el test cuando no lee al menos 3 letras de una línea. En el supuesto de no ser capaz de leer ninguna letra a 4 metros, se comienza el test a 1 metro, y se empieza a contar desde 1. Si no ve ninguna letra a esa distancia, se valora la capacidad de contar dedos, movimiento de manos y percepción de luz. Los

resultados fueron convertidos a su equivalente en escala decimal, ya que de esta manera reducimos la variabilidad entre las mediciones, que es favorecida por no ser siempre el mismo examinador.

Se utilizó en todos los casos un tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral, OCT-Spectralis con estrategia de 9 líneas horizontales ART 9. Las anotaciones se realizaron entre dos observadores, y en caso de discrepancia, especialmente en las variables cualitativas, predominó el criterio de un tercero, el autor principal del trabajo

Los datos de cada centro se llevaron a una tabla donde se homogeneizaron para su tratamiento.

Los pacientes fueron tratados de inicio con Ranibizumab (Lucentis®; Novartis Inc, Switzerland) en pauta 1+ PRN, es decir, la primera inyección intravítrea y a partir de ahí, se realiza exploración mensual y se decide en base a los criterios clásicos de retratamiento:

- Aumento de grosor macular más de 50 micras
- Pérdida de AV de 5 o más letras medida con ETDRS ¹ una línea Snellen
- Presencia de hallazgos de actividad en la exploración: hemorragia, exudados, presencia de líquido subretiniano (LSR)

Las inyecciones se realizaron en ambiente quirúrgico, sin profilaxis antibiótica previa⁷¹, siguiendo las recomendaciones para abordajes de cirugía menor:

- Preparación de campo quirúrgico
- Anestesia tópica-Lavado de fondos de saco con povidona Iodada diluida al 50%
- Inyección a 3-3,5 mm del limbo esclero-corneal
- Comprobación de percepción de luz
- Lavado con povidona iodada diluida

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables, antes y después del tratamiento con Ranibizumab, de las características de la muestra, de la AV y de las otras variables que se evaluarán como predictivas. Para la AV se llevó a cabo una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar el aproximamiento estadístico más adecuado y posteriormente la prueba de eficacia para datos no paramétricos. Prueba de los rangos de Wilcoxon.

A partir de este punto para establecer la significación de la variable AV con el resto de variables, se realizaron análisis de regresión lineal multivariada primero considerando la AV como una variable cuantitativa y regresión logística para el supuesto de ser una variable cualitativa: mejora; no mejora.

Una vez analizadas las variables clínicas, para la segunda parte del trabajo precisábamos recopilar datos de los costes imputados en el entorno de sanidad pública. Para ello se solicitó a la subdirección de gestión económica del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid (HCSC) los datos que influirán en el cálculo de los costes del procedimiento. No existe un GRD definido para las inyecciones intravítreas, por lo que los costes directos del procedimiento no están bien definidos. Los datos solicitados, fueron: Coste de farmacia, coste de fungibles para inyecciones, costes de personal por categoría, coste imputado a las cirugías de las complicaciones. La estructura de costes recabados vienen recogidos en la tabla siguiente:

Tabla 10: Tipo de información recogida de las costes del hospital

Tipo de costes	Conceptos que incorpora el tipo coste
Costes de personal:	<ul style="list-style-type: none"> - Costes de personal facultativo. - Costes de personal M.I.R. - Costes de médicos de CUPO. - Costes de personal no sanitario.
Costes de funcionamiento:	<ul style="list-style-type: none"> - Costes de arrendamientos. - Costes de reparaciones y conservación. - Costes de material, suministros y otros. - Costes de material sanitarios y productos farmacéuticos. - Costes de amortización.
Costes Intermedios:	- Coste de productos intermedios (reparto)
Costes de estructura:	- Costes de estructura (reparto).

Estos datos nos permitirá determinar el coste total de las consultas de oftalmología, a partir del cual extraer el coste medio unitario para determinar cada uno de los componentes del coste final del tratamiento

Por otro lado, para poder imputar el coste del tratamiento aplicado, costes directos, fue necesario recoger información específica, especialmente para el cálculo de los costes de la aplicación de la inyección del tratamiento. Esta información son los tiempos medios de atención directa y costes del material específico para su aplicación y fue recogida directamente del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos:

- Tiempos de atención directa sobre el paciente, relativos al personal, de cada una de las actuaciones, en primera consulta, consulta de revisión y aplicación del fármaco por inyección: Facultativos, enfermería y auxiliar de enfermería
- Detalle de consumos y valoración económica de los artículos fungibles necesarios para aplicar el tratamiento
- Detalle de consumos y valoración económica del fármaco necesario para aplicar el tratamiento

Una vez recogidos los tiempos de personal en la administración del tratamiento, así como el resto de los elementos que influyen en la aplicación del mismo, se puede determinar el coste, a partir de los datos de contabilidad analítica y los facilitados por el servicio de oftalmología.

Los cuatro bloques de coste que se han considerado en el estudio son los relativos a:

- Costes de personal: Por n lado los costes de la atención directa, así como los costes del personal sanitario que permanece en la consulta, realizando otras actividades diferentes de la aplicación del fármaco (recepción, elaboración de informes, atención, citación, etc..
- Costes de material fungible: Se valora económicamente el uso que se ha hecho de material fungible y/o sanitario, partir de los costes unitarios de estas partidas reportadas
- Costes del fármaco: Se valora económicamente el coste de adquisición del fármaco aplicado
- Costes básicos de consulta: Serán los relativos a los costes propios de realizar la actividad en la consulta física del hospital, incorporando el desglose de costes correspondientes a otras partidas no relacionadas directamente sobre el paciente, ni el consumo directo de material sanitario ni del fármaco administrado al paciente objeto de estudio, pero que por otro lado, son preciso considerar, ya que indudablemente, se están utilizando las instalaciones del hospital.

Los datos epidemiológicos y demográficos se obtuvieron de bibliografía científica. Se recurrió al Instituto Nacional de Estadística (INE) para los datos demográficos

de nuestra zona de influencia y los datos poblacionales. Igualmente del INE se obtuvieron datos de la encuesta “SALUD2008”

Criterios de inclusión y exclusión

Previo a la selección de los pacientes y al manejo de los datos se presentó un borrador de proyecto en la comisión de ética del HCSC San Carlos, del cual se obtuvo el visto bueno. **Anexo I**

Se han incluido pacientes con diagnóstico confirmado de Degeneración Macular Asociada a Edad exudativa; que comienzan el tratamiento a lo largo del periodo de selección (año 2012). En todos los casos el tratamiento de elección fue Ranibizumab (Novartis, Suiza) y fueron tratados según protocolo PRN+1, considerando criterios de retratamiento, recogidos de la evidencia clínica disponible⁷²:

No se han aplicado criterios de exclusión clínicos, siendo tan sólo motivo de no selección, el no haber realizado un seguimiento de acuerdo a las guías de manejo de estos pacientes. Se excluyeron los pacientes que incumplieron el calendario de visitas.

No hay datos recogidos para todas las variables en todos los pacientes, ya que no está protocolizada la recogida de todos los hallazgos, al no ser necesarios habitualmente para la toma de decisiones. No obstante, se realizó una revisión de las historias y los registros de imágenes, retinografías y OCTs

Por definición, hemos considerado un equivalente esférico > de 6 Dp como miopía magna y por tanto no formas puras de DMAE, por lo que no han entrado en la muestra pacientes con EE mayor.

Diseño del estudio

Estudio analítico antes-después con intervención (ranibizumab) y seguimiento posterior en una cohorte de pacientes.

En una primera parte del estudio:

- Análisis de eficacia pretest-posttest
- Análisis de variables predictivas con modelos de regresión

En una segunda parte del estudio

- Análisis de costes de la terapia realizada
- Comparación con los análisis de coste de las opciones de tratamiento personalizado: T&E y W&E
- Comparación del coste de la terapia frente al coste de la enfermedad dejada a su evolución natural y al impacto de esta en el sistema público

Resultados

Descripción de la muestra

En las tablas de 11 a 15 describimos el punto de partida donde se refleja las características de filiación de la muestra

En las tablas 16, 17 y 18 podemos ver la valoración de AV en el visita inicial

La tabla 19 nos relaciona las variable que se han estudiado antes y después del tratamiento con Ranibizumab.

Tabla 11: Origen de la muestra

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HCSC	63	41,7
HLFE	88	58,3

Tabla 12: Edad del paciente

Hospital de procedencia (edad)				Error tip
HCSC	Media		79,49	1,002
	Interv confianza para la media	Lim Inf	77,49	
		Lim Sup	81,49	
	Mediana		81,00	
	Varianza		63,22	
	Desv Tip		7,95	
	Mín		59	
	Máx		99	
HLFE	Media		79,57	0,971
	Interv confianza para la media	Lim Inf	77,62	
		Lim Sup	81,51	
	Mediana		80,00	
	Varianza		56,52	
	Desv Tip		7,518	
	Mín		55	
	Máx		91	

Tabla 13: Sexo del paciente

	Hospital de procedencia		
	HCSC	HLFE	TOTAL
Hombre	21	41	63
Mujer	42	47	89

Tabla 14. Ojo afectado

	Hospital de procedencia		
	HCSC	HLFE	TOTAL
Derecho	38 (60,32%)	44 (50,57%)	82 (54,30%)
Izquierdo	26 (39,68%)	43 (49,43%)	69 (45,69%)

Tabla 15: Presencia de cristalino

	Hospital de procedencia		
	HCSC	HLFE	TOTAL
Fáquico	46 (73,02%)	59 (68,60%)	105 (54,30%)
Pseudofáquico	18 (26,98%)	28 (31,40%)	46 (45,69%)

Se han analizado diferentes variables que pudieran afectar al análisis de los resultados y a los resultados alcanzado tras tratar los casos con ranibizumab. La Mejor agudeza visual corregida (MAVC) es la variable principal como marcador de éxito o fracaso del tratamiento. En el momento inicial:

Tabla 16: Mejor Agudeza visual corregida inicial

H de procedencia		Casos					
		Validos		Perdidos		Total	
MAVC		n	%	n	%	n	%
inicial	HCSC	61	96,8	2	3,2	63	100
	HLFE	71	80,7	17	19,3	88	100

Tabla 17: AV inicial por centros

Hospital de procedencia MAVC				Estadístico	Error tip
HCSC	Media			0,40	0,028
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf		0,35	
			Lim Sup	0,46	
	Mediana			0,40	
	Varianza			0,047	
	Desv Tip			0,217	
	Mín			0,01	
	Máx			1	
HLFE	Media			0,17	0,020
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf		0,13	
			Lim Sup	0,21	
	Mediana			0,10	
	Varianza			0,027	
	Desv Tip			0,166	
	Mín			0,01	
	Máx			1	

Tabla 18: AV al año por centros

Hospital de procedencia MAVC			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		0,52	0,033
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	0,45	
		Lim Sup	0,59	
	Mediana		0,60	
	Varianza		0,069	
	Desv Tip		0,264	
	Mín		0	
	Máx		1	
HLFE	Media		0,27	0,027
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	0,21	
		Lim Sup	0,32	
	Mediana		0,20	
	Varianza		0,064	
	Desv Tip		0,253	
	Mín		0	
	Máx		1	

Tabla 19: casos perdidos por centro al inicio

H de procedencia		Casos					
		Validos		Perdidos		Total	
MAVC		N	%	N	%	N	%
inicial	HCSC	61	96,8	2	3,2	63	100
	HLFE	71	80,7	17	19,3	88	100

Tabla 20: Casos perdidos por centro al año

H de procedencia		Casos					
		Validos		Perdidos		Total	
MAVC		N	%	N	%	N	%
al año	HCSC	63	100	0	0	63	100
	HLFE	88	80,7	0	0	88	100

Entendemos como casos perdidos, aquellos en los que no estando recogidos por protocolo, no fue posible recogerlos a posteriori. La mayor parte de las observaciones en la exploraciones de los pacientes con DMAE si concentran los signos de actividad clásicos, como la presencia de líquido subretiniano, hemorragia, o exudado, ya que son los que condicionarán las decisiones de retratamiento, Los análisis cualitativos en la mayor parte de los casos sólo se recogen si son relevantes. Por ello fueron capturados en muchos casos por revisión de las imágenes y consensuando las observaciones.

En la siguiente tabla podemos ver los valores de las variables que se recogieron al inicio y al final del periodo de estudio. Son variables que si bien n muchos caso no son determinantes para la decisión del tratamiento, pueden hacernos pensar que son útiles para emitir un pronóstico. Algunas de ellas han sido evaluadas como potenciales variables predictivas, como es el caso de la hemorragia, caracterización de la línea de elipsoides⁷³ (ahora IS/OS),...

Tabla 21: Otros factores predictivos a analizar

Análisis cualitativo por sd-OCT	TIPO DE NVC	Tipos 1, 2 ó 3
	Topografía	Subfoveal Yuxtafoveal Extrafoveal
	Grosor (cuantitativo)	
	Zona elipsoides	No perturbada Moteada Interrumpida
	Mb Basal	No perturbada Moteada Interrumpida
	EPR	No perturbado Moteado Interrumpido
	DRNS	Si/No
	DEP	Si/No
	AVM	No visible Aplicada Apl parcialmente Desprendida Tracción
	ExLip	Si/No
	Hemo	Si(No
	Atrofia	Si/No
	Fibrosis	Si/No
	Drusas duras	Si/No
	Drusas Blandas	Si /No
Análisis cualitativo retinografía	Ojo contralateral	NVC Disciforme MER DEP Normal
Ojo contralateral		
Número de inyecciones		Número de inyecciones

Variación de los factores predictivos

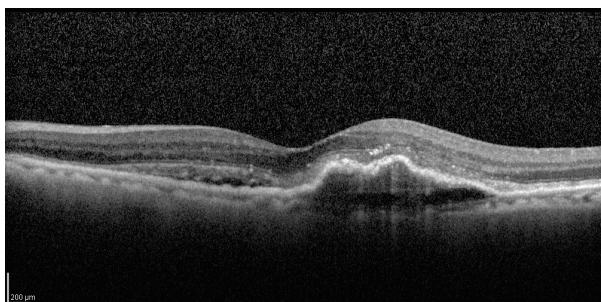
En la tabla anterior hemos listado una serie de observaciones cualitativas y cuantitativas que podemos hacer de manera rápida con la observación de las pruebas de rutina (SD-OCT y retinografía) sobre las que más consenso hay a la hora de evaluar y clasificar las DMAE. Vamos a comparar la situación al inicio de su reclutamiento y al final de los 12 meses, tras los que han sido tratados según los protocolos PRN y T&E⁷², separando los hallazgos de las dos muestras y el global

Tipo tomográfico de NVC (SDQA_TIPO):

Para caracterizar las membranas neovasculares, desde el punto de vista tomográfico hemos recurrido a la clasificación de Freund^{74, 75} en la que denominaremos:

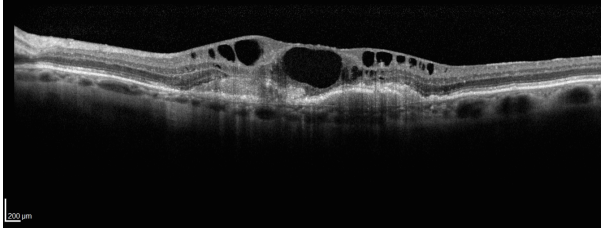
Tipo I : Localizada debajo del EPR, sin signos de infiltración de la proliferación hacia el espacio subretiniano. Es el tipo más frecuente de NVC en la DMAE

Figura 23: NVC Tipo I



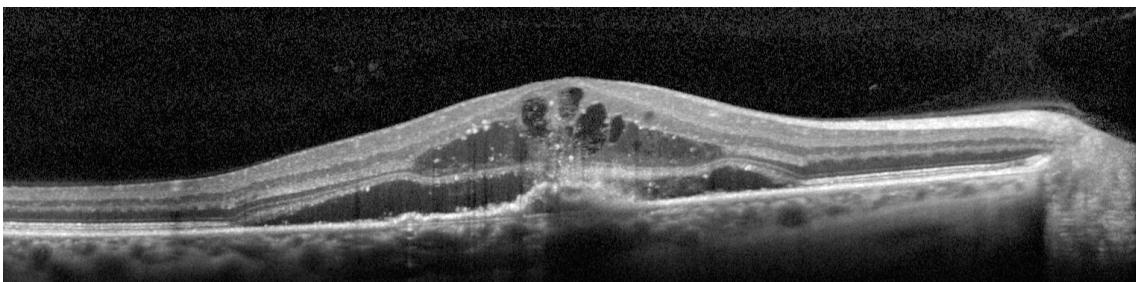
Tipo 2: aquella localizada en el espacio subretiniano, por encima de un EPR lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular. La asociación por SD-OCT de este tipo de neovascularización con la de tipo 1 es muy frecuente.

Figura 24: NVC Tipo II



Tipo 3: se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana (RAP), cuyos hallazgos tomográficos incluyen la presencia de desprendimiento seroso del EPR con edema retiniano quístico asociado o no a fluido subretiniano. Puede evidenciarse la hiperreflectividad inducida por la propia neovascularización intrarretiniana, típicamente extrafoveal.

Figura 25: NVC Tipo III (RAP)



Hemos incluido las lesiones caracterizables en las que hay consenso entre dos observadores

Tabla 22: Tipo de NVC al inicio y al año

Análisis de tipo NVC al inicio			
	HCSC	HLFE	TOTAL
T1po I	36	37	73
Tipo 2	27	41	68
Tipo 3	0	10	10
Análisis de tipo NVC al año			
	HCSC	HLFE	TOTAL
T1po I	35	37	72
Tipo 2	21	38	59
Tipo 3	0	10	10

Topografía de la NVC (SDQA_TOPO):

Esta clasificación viene dada desde antes de la llegada de las nuevas terapias para la DMAE; en las que era de vital importancia su distancia hasta la fóvea, para poder condicionar las indicaciones de tratamiento, tanto en los tiempos del láser argón¹ como en la llegada de la TFD, en la que la no afectación de la ZAF condicionaría su aplicación⁷⁶

NVC Subfoveal: El complejo neovascular afecta la fóvea

NVC Yuxtafoveal: El borde más próximo a la fóvea se sitúa entre 0 y 199 micras

NVC Extrafoveal: El borde más próximo a la fóvea se sitúa a más de 200 micras de la fóvea

En el momento inicial

Del total de tipo “Subfoveal” un 48,96% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 51,04% pertenecían al HLFE. Respecto a las de tipo “Yuxtafoveal” incluidas en el estudio, el 21,43% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 78,57% se incorporaron del HLFE. Por último, las de tipo “Extrafoveal” se distribuyen entre un 63,64% para el HCSC y un 36,36% para el HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 74,60% son Subfoveal, el 14,29% son Yuxtafoveal y el 11,11% es Extrafoveal. Los porcentajes para Subfoveal, Yuxtafoveal y Extrafoveal, para el HLFE, son del 56,98%, del 38,37% y del 4,65%, respectivamente.

Tras un año

Del total de tipo “Subfoveal” un 51,16% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 48,84% pertenecían al HLFE. Respecto a las de tipo Yuxtafoveal incluidas en el estudio, el 17,39% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 82,61% se incorporaron del HLFE. Por último, las de tipo “Extrafoveal” se distribuye entre el 70% para el HCSC y el 30% para el HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 74,58% son Subfoveal, el 13,56% son yuxtafoveal y el 11,86% son Extrafoveal. Los porcentajes para Subfoveal, Yuxtafoveal y Extrafoveal, para el HLFE, son del 50,60%, del 45,78% y el 3,61%, respectivamente.

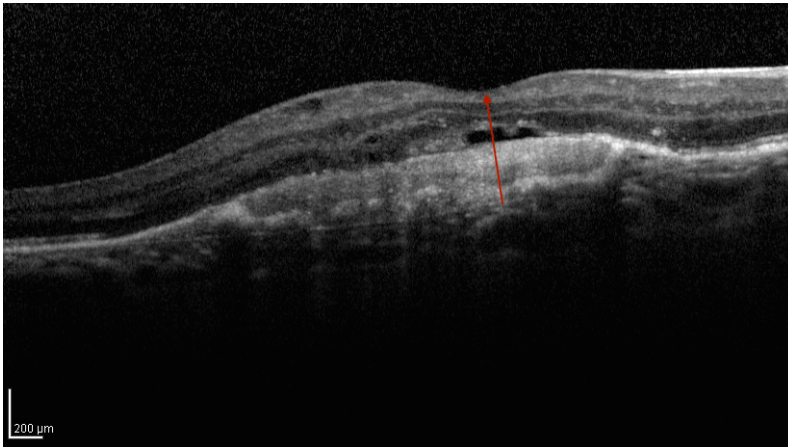
Tabla 23: Topografía de la NVC al inicio y al final

Análisis topografía			
NVC al inicio	HCSC	HLFE	TOTAL
Subfoveal	47	49	96
Yuxtafoveal	9	33	42
Extrafoveal	7	4	11
Análisis topografía			
NVC al año	HCSC	HLFE	TOTAL
Subfoveal	44	42	86
Yuxtafoveal	8	38	46
Extrafoveal	7	3	10

Grosor del edema macular medido por SD-OCT (SDQA_GROSOR)

El grosor de la mácula lo vamos a medir sobre un corte horizontal, pasando por la fovea, siendo válido la medida desde la membrana basal, hasta la limitante interna. Con frecuencia se ha postulado que deberíamos realizar medidas del volumen macular, ya que a menudo es más útil, especialmente para los casos de membranas yuxta o extrafoveales, aunque como valor de referencia rápido para la práctica real, sigue siendo la referencia la medida en fovea.

Figura 26: Medida de Grosor



En la imagen se mide desde MBasal, incluyendo la zona de fibrosis

En el momento inicial

Del total de pacientes analizados en el HCSC perdemos el 1,6% de los pacientes analizados, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 3,4%.

Tras un año

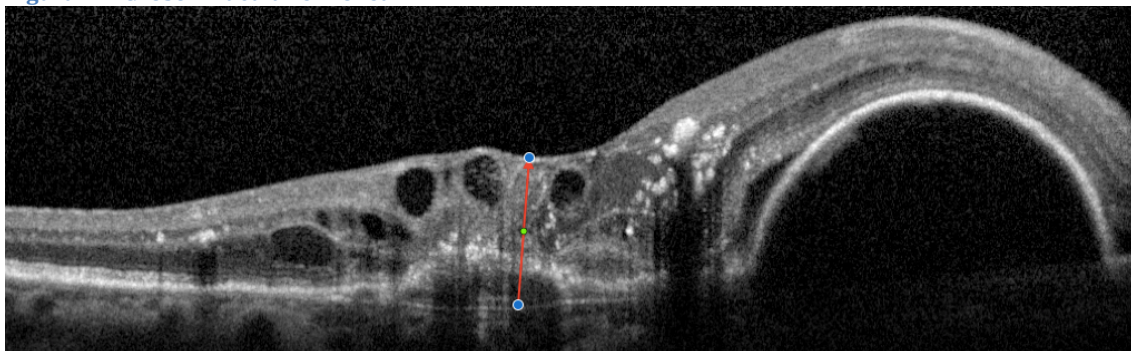
Del total de pacientes analizados en el HCSC no perdemos ningún paciente, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 8,0%.

Tabla 24: Pérdida de pacientes para grosor macular

H de procedencia		Casos					
		Validos		Perdidos		Total	
Grosor		N	%	N	%	N	%
Edema	HCSC	62	98,4	1	1,6	63	100
INICIO	HLFE	85	96,8	0	3	88	100

H de procedencia		Casos					
		Validos		Perdidos		Total	
Grosor		N	%	N	%	N	%
Edema 1	HCSC	63	100	0	0	63	100
año	HLFE	81	92,0	7	8,0	85	100

Figura 27: Grosor macular en fóvea



El valor del grosor de la fóvea, como vemos en la figura 27, puede llevar a error, pero se ha tomado como referencia de manera habitual para la cuantificación de los cambios. No obstante puede darse la circunstancia que sea en la fóvea donde menos grosor y menores sean los cambios, por lo que las pérdidas en este caso no son excepcionales

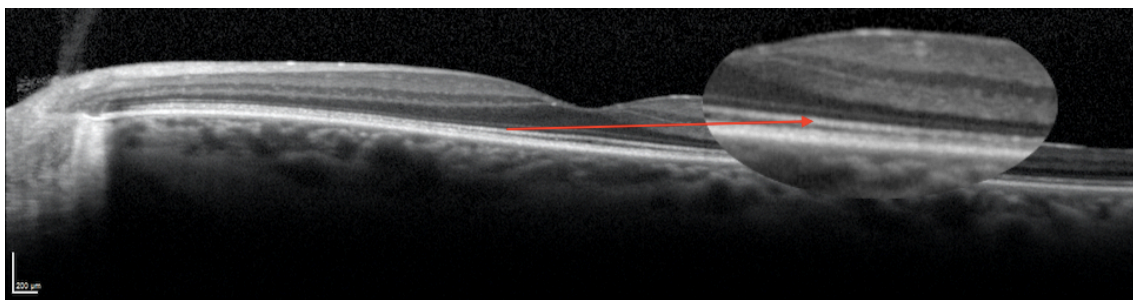
Tabla 25: Variación del grosor macular por centros

Hospital de procedencia Grosor : INICIO			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		357,05	15,375
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	326,30	
		Lim Sup	387,79	
	Mediana		335,50	
	Varianza		14656,866	
	Desv Tip		121,066	
	Mín		149	
	Máx		710	
HLFE	Media		356,96	15,351
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	326,44	
		Lim Sup	387,49	
	Mediana		320,00	
	Varianza		20031,201	
	Desv Tip		141,532	
	Mín		162	
	Máx		1074	
Hospital de procedencia Grosor : 1 AÑO			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		291	16,088
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	259,78	
		Lim Sup	324,10	
	Mediana		260,00	
	Varianza		16306,448	
	Desv Tip		127,697	
	Mín		80	
	Máx		770	
HLFE	Media		268,62	9,198
	Interv confianza para la media del 95%	Lim Inf	250,31	
		Lim Sup	286,92	
	Mediana		261,00	
	Varianza		6852,214	
	Desv Tip		82,778	
	Mín		117	
	Máx		706	

Zona de elipsoides (SDQA_ISOS)

En la OCT podemos distinguir una triple banda hiperrefringentes, la segunda en primera instancia se consideró como la unión de segmentos internos y los externos de los fotorreceptores, así, se llamó IS/OS, pero Richard Spaide y Chistine Curcio la correlacionaron con los elipsoides de los conos, y su pérdida equivale a la muerte de los conos, y con ello el empeoramiento del pronóstico visual⁷⁷

Figura 28: Línea de elipsoides



Esta línea puede observarse dañada en mayor o menor medida e incluso modificada tras los tratamientos, médicos o quirúrgicos y es uno de indicadores a los que más recurrimos para comprender los cambios de visión

El patrón en el que se presenta ha sido evaluado también, al inicio y al final del periodo de tratamiento.

Patrón no interrumpido:

Patrón moteado

Interrumpido

En el momento inicial

Del total de clase “No perturbada” un 69,23% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 30,77% pertenecían al HLFE. Respecto a las de tipo “Moteado” incluida en el estudio, el 21,21% pertenecían al HCSC, mientras que el restante

78,79% se incorporaron del HLFE. En el HOSPITAL CLÍNICO se ha “Interrumpido” el 46,08%, mientras que el restante 64,71% formaba parte del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 14,29% son “No perturbada”, el 11,11% son “Moteado” y el 74,60% son “Interrumpido”. Los porcentajes para “No perturbada”, “Moteado” e “Interrumpido”, para el HLFE, son del 4,71%, del 30,59% y del 64,71%, respectivamente.

Tabla 26: Análisis cualitativo de la Línea Elipsoides inicial

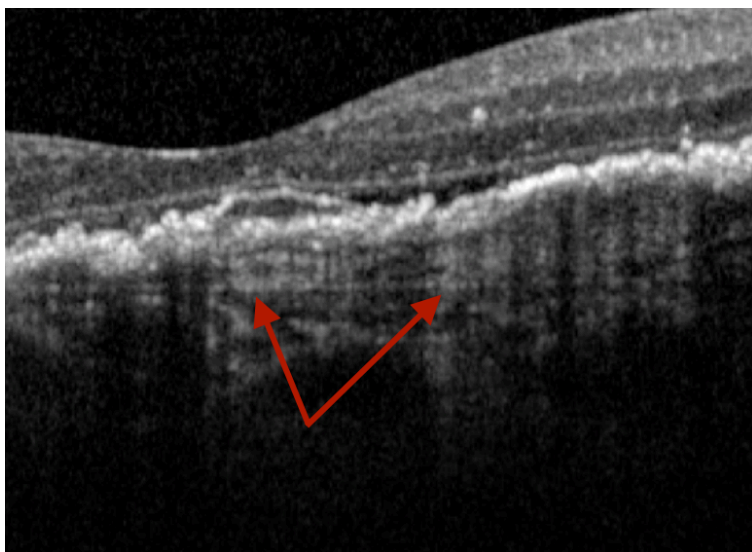
Análisis cualitativo de la			
línea Elipsoides INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	15 (88,24 %)	2 (11,76 %)	17 (100 %)
Moteado	15 (48,39 %)	16 (51,61 %)	31 (100 %)
Interrumpido	33 (41,71 %)	46 (58,23 %)	79 (100 %)

Análisis cualitativo de la			
línea Elipsoides 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	11 (61,11%)	7 (38,89 %)	18 (100 %)
Moteado	20 (51,28 %)	19 (48,72 %)	39 (100 %)
Interrumpido	32 (46,38 %)	37 (53,62 %)	69 (100 %)

Análisis cualitativo de la membrana basal (SDQA_MB)

Sobre la Mb Basal se asienta el EP, siendo importante para mantener la buena función de este y el correcto aporte metabólico

Figura 29: Membrana basal



En el momento inicial

Del total de “No perturbada” un 71,43% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 28,57% pertenecían al HLFE. No existen valores de tipo “Moteado” dentro del HCSC. Respecto a las de tipo “Interrumpido” incluido en el estudio, el 51,19% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 48,81% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 31,75% son de tipo “No perturbada” y el 68,25% son de tipo “Interrumpido”. Los porcentajes para “No perturbada”, “Moteada” e “Interrumpido”, para el HLFE, son del 9,64%, del 40,96% y del 49,40%, respectivamente.

Tras un año

Del total de No perturbada un 39,73% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 60,27% pertenecían al HLFE. Al igual que al principio del estudio no se han encontrado del tipo “Moteado” en el HCSC. Respecto a las de tipo “Interrumpido”, el 60,00% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 40,00% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 46,77% son “No perturbada” y el 53,23% son “Interrumpido”. Los porcentajes para “No perturbada”, “Moteado” e “Interrumpido”, para el HLFE, son del 53,01%, del 20,48% y del 26,51%, respectivamente.

Tabla 27: Análisis cualitativo de la Mb Basal

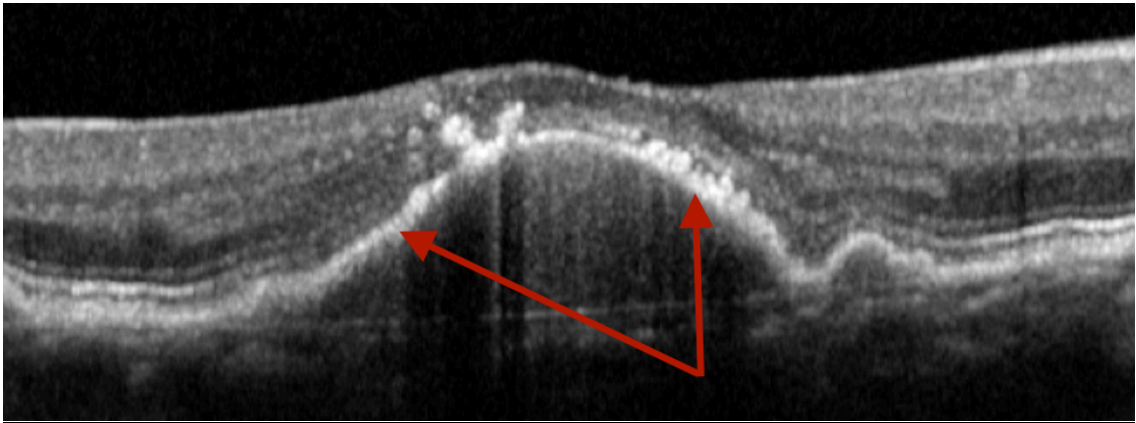
Análisis cualitativo de la Mb Basal			
INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	20 (71,43 %)	8 (28,57 %)	28 (100 %)
Moteado	0 (0 %)	34 (100 %)	34 (100 %)
Interrumpido	43 (51,19 %)	41 (48,81 %)	84 (100 %)

Análisis cualitativo de la Mb Basal			
1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	29 (39,73%)	2 (60,27 %)	73 (100 %)
Moteado	0 (0%)	17 (100 %)	17 (100 %)
Interrumpido	33 (60,00 %)	22 (40,00 %)	55 (100 %)

Análisis cualitativo del epitelio pigmentado de la retina (ISQA_EPR)

La anatomía del EPR es objeto de observación y su integridad es básica para la función de la retina neurosensorial, por lo que a priori podemos suponer que en función del estado de éste el pronóstico puede estar condicionado

Figura 30: Epitelio Pigmetnado de la Retina. EPR



En el momento inicial

Del total de tipo “No perturbada” un 88,24% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 11,76% pertenecían al HLFE. Respecto a las de tipo “Moteado” incluido en el estudio, el 48,39% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 51,61% se incorporaron del HLFE. El 41,77% de las de tipo “Interrumpido” se localizaron en el HCSC, mientras que el restante 58,23% se incluyeron en el HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 23,81% son “No perturbada”, el 23,81% son “Moteado” y el 52,38% son “Interrumpido”. Los porcentajes para “No perturbada”, “Moteado” e “Interrumpido”, para el HLFE, son del 3,13%, del 25,00% y del 71,87%, respectivamente.

Tras un año

Tabla 28: Análisis cualitativo del estado del EPR

Análisis cualitativo del EPR			
INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	15 (88,24 %)	2 (11,76 %)	17 (100 %)
Moteado	15 (48,39 %)	15 (51,61 %)	31 (100 %)
Interrumpido	33 (41,77 %)	46 (58,23 %)	79 (100 %)

Análisis cualitativo del EPR			
1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
No perturbado	11 (61,11%)	7 (38,89 %)	18 (100 %)
Moteado	20 (51,28%)	19 (48,72 %)	39 (100 %)
Interrumpido	32 (46,38 %)	37 (53,62 %)	69 (100 %)

Del total de clasificados como “No perturbada” un 61,11% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 38,89% pertenecían al HLFE. Respecto a los de tipo “Moteado” incluido en el estudio, el 51,28% pertenecían al HCSC, mientras que el

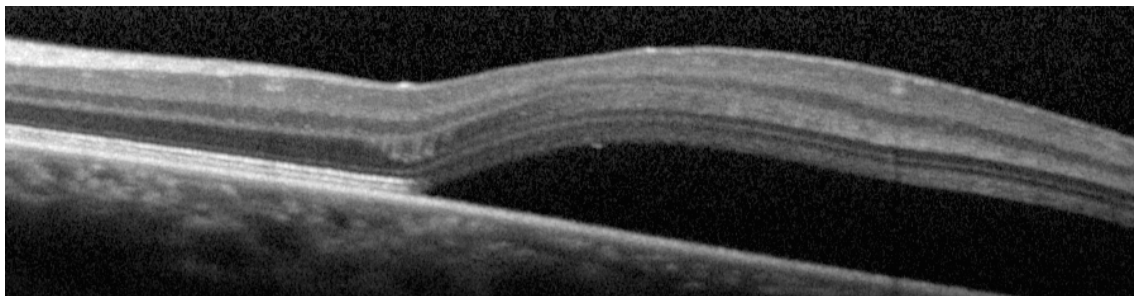
restante 48,72% se incorporaron del HLFE. Los de tipo “Interrumpido” se distribuyen en un 46,38% para el HCSC y un 53,62% para el HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 17,46% son “No perturbada”, el 31,75% son “Moteado” y el 50,79% son “Interrumpido”. Los porcentajes para “No perturbada”, “Moteado” e “Interrumpido”, para el HLFE, son del 11,11%, del 30,16% y 58,73%, respectivamente.

Presencia de Desprendimiento de Retina Neurosensorial (SDQA_DRNS)

En condiciones fisiológicas los fotorreceptores deben descansar sobre el EPR. LA separación de éstos y la creación de un espacio entre ellos puede ser bien por fracaso del EPR o por un proceso activo de difusión de fluido subretiniano. Es una observación que indica, según todas las observaciones actividad neovascular

Figura 31. Desprendimiento de retina neurosensorial



En el momento inicial

Del total de los que no han sufrido desprendimiento un 22,73% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 77,27% pertenecían al HLFE. Respecto a las personas que han sufrido un desprendimiento incluidas en el estudio, el 58,54% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 41,46% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 23,81% no tuvieron desprendimiento y el 76,19% sí que lo tuvieron. Los porcentajes para las personas que

no han tenido desprendimiento y los que lo han padecido, para el HLFE, son del 60,00% y del 40,00%, respectivamente.

Tras un año

Del total de pacientes sin desprendimiento un 36,36% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 63,64% pertenecían al HLFE. Respecto a las que si sufrieron desprendimiento, el 51,92% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 48,08% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 57,14% no tenían desprendimiento y el 42,86% sí que lo tenían. Los porcentajes para los que no tuvieron y sí que lo padecieron, para el HLFE, son del 71,59% y del 28,41%, respectivamente.

Tabla 29: Análisis presencia desprendimiento neurosensorial

Análisis cualitativo			
DRNS- INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	15 (22,73 %)	51 (77,27 %)	66 (100 %)
SI	48 (58,54 %)	34 (41,46 %)	82 (100 %)

Análisis cualitativo			
DRNS- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	36 (36,36 %)	63 (63,64 %)	99 (100 %)
SI	27 (51,92 %)	25 (48,08 %)	52 (100 %)

Presencia de Desprendimiento de EPR (SDQA_DEP)

El EPR debe descansar sobre la Membrana basal / MB de Bruch, y cuando observamos la formación del espacio entre estas capas, puede deberse igualmente, al acúmulo de productos del metabolismo de los fotorreceptores, en forma de drusas blandas, coalescencia de éstas, o bien presencia de los mismos complejos neovasculares, y /o presencia de fluido por difusión activa.

En el momento inicial

Del total de los que no tuvieron desprendimiento un 19,05% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 80,95% pertenecían al HLFE. Respecto a las que tuvieron desprendimiento incluido en el estudio, el 60,00% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 40,00% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 19,05% son los que no lo tienen y el 80,95% tienen desprendimiento. Los porcentajes para los que no lo tienen y para los que sí la tienen, para el HLFE, son del 60,00% y del 40,00%, respectivamente.

Tras un año

Del total de los que no tuvieron un desprendimiento un 20,55% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 79,45% pertenecían al HLFE. Respecto a los que sí lo padecieron y fueron incluidas en el estudio, el 63,77% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 36,23% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 25,42% no tuvieron desprendimiento y el 74,58% si lo tuvieron. Los porcentajes para los que tuvieron o no tuvieron desprendimiento, para el HLFE, son del 69,88% y del 30,12%, respectivamente.

Figura 32: Desprendimiento de EPR

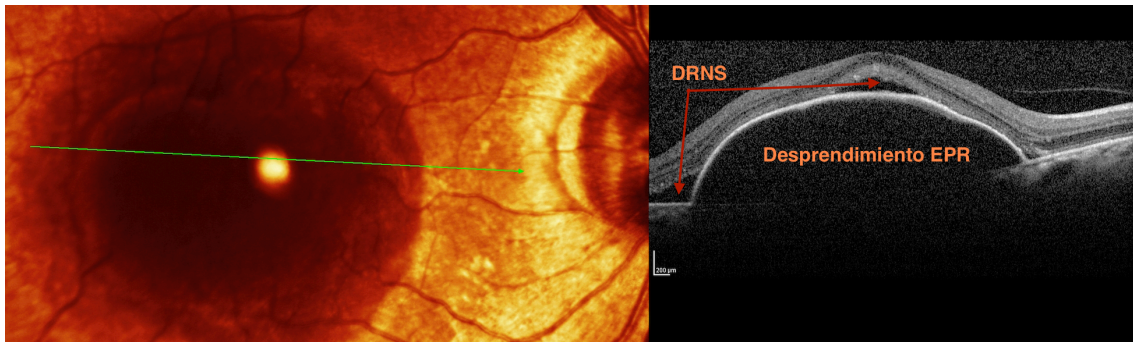


Tabla 30: Análisis evolución DEP

Análisis cualitativo			
DEP- INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	12 (19,05 %)	51 (80,95 %)	63 (100 %)
SI	51 (60,00 %)	34 (40,00 %)	85 (100 %)

Análisis cualitativo			
DEP- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	15 (20,55 %)	58 (79,45 %)	73 (100 %)
SI	27 (63,77 %)	25 (36,23 %)	52 (100 %)

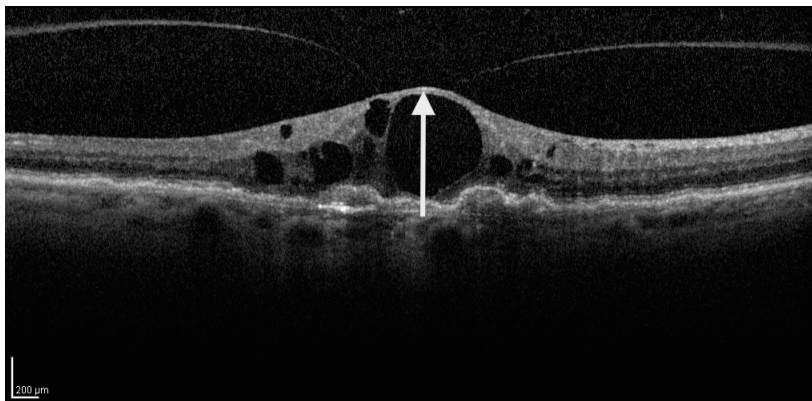
Figura 33: DRNS y DER



Presencia de adherencia hialoidea (SDQA_HYAL)

La relación entre la cara posterior del vítreo y la superficie interna de la retina es un punto caliente de patología en especial en la mácula, donde se ha llegado a postular que esta tracción puede llegar a producir presiones negativas en la coroides y por tanto facilitar la difusión de fluido hacia el espacio subretiniano

Figura 34: Edema por DMAE con tracción hialoidea



En el momento inicial

Del total clasificado como “No visible” un 48,15% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 51,85% pertenecían al HLFE. Respecto a la adherencia “Aplicada” incluidas en el estudio, el 38,46% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 61,54% se incorporaron del HLFE. En el HCSC solo se han “aplicado parcialmente” el 6,67%, mientras que el restante 93,33% han sido recogidos en el HLFE. Las

clasificadas como “Desprendida” se distribuyeron en un 54,55% para el HCSC y en un 45,45% para el HLFE. Las de tipo “Tracción” solo se aplican al HCSC.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 61,90% son “No visible”, el 23,81% han sido “aplicadas”, el 1,59% han sido “aplicadas parcialmente”, el 9,52% son “desprendidas” y el 3,17% son de tipo “Tracción”. Los porcentajes para “No visibles”, “Aplicada”, “Aplicada parcialmente”, “Desprendida” y “Tracción”, para el HLFE, son del 49,41%, del 28,24%, 16,47%, 5,88% y 0,00%, respectivamente.

Tras un año

Del total clasificado como “No visible” un 52,00% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 48,00% pertenecían al HLFE. Respecto a la adherencia “Aplicada” incluidas en el estudio, el 30,95% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 69,05% se incorporaron del HLFE. En el HCSC solo se han “aplicado parcialmente” el 7,14%, mientras que el restante 92,86% han sido recogidos en el HLFE. Las clasificadas como “Desprendida” se distribuyeron en un 72,73% para el HCSC y en un 27,27% para el HLFE. . Las de tipo “Tracción” solo se aplican al HCSC.

Tabla 31: Análisis de la presencia de AVM

Análisis presencia ADV INICIO			
	HCSC	HLFE	TOTAL
No Visible	39 (48,15 %)	42 (51,85 %)	81 (100 %)
Aplicada	15 (38,46 %)	24 (61,54 %)	39 (100 %)
Parcialmente aplicada	1 (6,67 %)	14 (93,33 %)	15 (100 %)
Desprendida	6 (54,55 %)	5 (45,55 %)	11 (100 %)
Tracción	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
Análisis presencia ADV 1 AÑO			
	HCSC	HLFE	TOTAL
No Visible	39 (52,00 %)	36 (48,00 %)	75 (100 %)
Aplicada	13 (30,95 %)	29 (69,05 %)	42 (100 %)
Parcialmente aplicada	1 (7,14 %)	13 (92,86 %)	14 (100 %)
Desprendida	8 (72,73 %)	3 (27,27 %)	11 (100 %)
Tracción	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 61,90% son “No visible”, el 20,63% han sido “aplicadas”, el 1,59% han sido “aplicadas parcialmente”, el 12,70% son “desprendidas” y el 3,17% son de tipo “Tracción”. Los porcentajes para “No visibles”, “Aplicada”, “Aplicada parcialmente”, “Desprendida” y “Tracción”, para el HLFE, son del 44,44%, del 35,80%, 16,05%, 3,77% y 0,00%, respectivamente.

Análisis cualitativo de la presencia de Exudados lipídicos

Los exudados lipídicos quedan atrapados en el parénquima intrarretiniano o en el espacio subretiniano, donde ha existido difusión de fluido o anticipando éste. Su peso molecular hace que su reabsorción en el caso de mejoría del cuadro sea más lenta y se hacen más evidentes, pudiendo dejar áreas de atrofia donde se depositaron. Es un hallazgo fundamentalmente retinográfico

En el momento inicial

Del total de “no exudado” un 29,07% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 70,93% pertenecían al HLFE. Respecto a los “exudados” incluidas en el estudio, el 45,45% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 54,55% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 71,43% son no exudados y el 28,57% son exudados. Los porcentajes para no exudados y exudados, para el HLFE, son del 83,56% y del 16,44%, respectivamente.

Tras un año

Del total de “no exudados” un 11,86% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 88,14% pertenecían al HLFE. Respecto a los exudados, todos pertenecen al HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC todos son “no exudados”. Los porcentajes para no exudados y exudados, para el HLFE, son del 91,23% y del 8,77%, respectivamente.

Figura 35: DMAE con exudados lipídicos

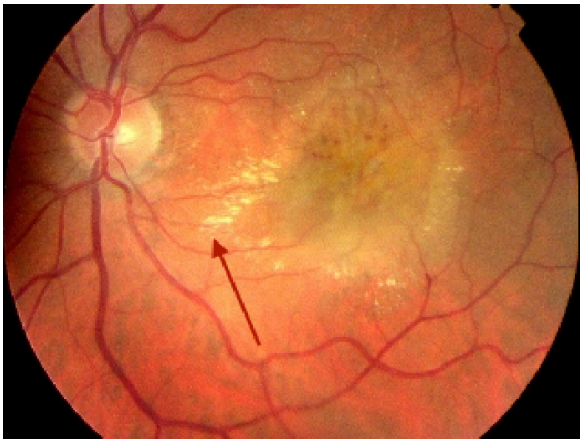


Tabla 32: Análisis cualitativo de la presencia de exudados lipídicos

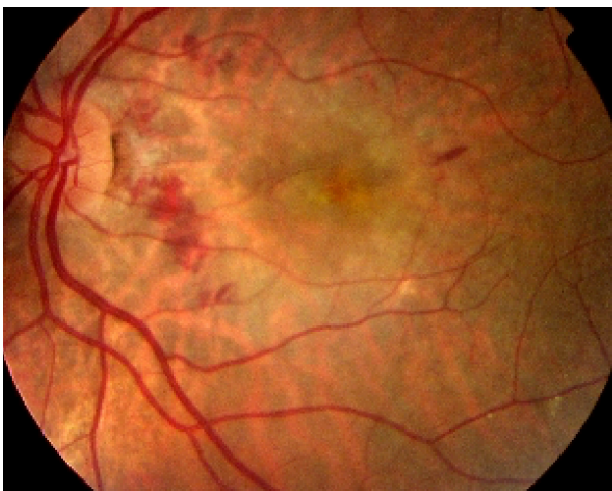
Análisis cualitativo			
Ex LIP	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	25 (29,07 %)	61 (70,93 %)	86 (100 %)
SI	10 (45,45 %)	12 (54,55 %)	22 (100 %)

Análisis cualitativo			
DEP- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	7 (11,86 %)	52 (88,14 %)	59 (100 %)
SI	0 (0 %)	5 (36,23 %)	5 (100 %)

Análisis cualitativo de la presencia de hemorragia (RETI_HEMO)

La existencia de hemorragia revela alteración anatómica, que normalmente se debe a la fractura de la capa de Bruch o a los propios vasos del complejo neovascular, formado por vasos frágiles. A menudo es considerado como indicador de actividad: Es un hallazgo fundamentalmente retinográfico

Figura 36; Hemorragia en los límites de la NVC



En el momento inicial

Del total de los que no han padecido hemorragias un 33,33% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 66,67% pertenecían al HLFE. Respecto a las que han tenido hemorragias, el 32,08% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 67,92% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 51,43% son han tenido hemorragias y el 48,57% la han tenido. Los porcentajes para los que no han tenido hemorragias y los que la han tenido, para el HLFE, son del 50,00% y del 50,00%, respectivamente.

Tras un año

Del total de los que no han padecido hemorragias un 8,47% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 91,53% pertenecían al HLFE. Respecto a los que han padecido una hemorragia, el 40,00% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 60,00% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 71,43% no tienen hemorragias y el 28,57% tienen hemorragias. Los porcentajes para no tener hemorragias y si la tienen, para el HLFE, son del 94,74% y del 5,26%, respectivamente.

Tabla 33: Análisis cualitativo de la presencia de hemorragia

Análisis cualitativo			
Hemorragia-INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	18 (33,33 %)	36 (66,67 %)	54 (100 %)
SI	17 (32,08 %)	36 (67,92 %)	53 (100 %)

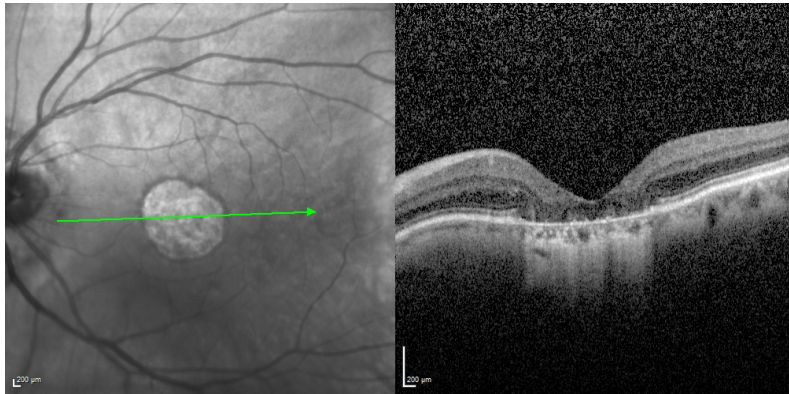
Análisis cualitativo			
Hemorragia- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	5 (8,47 %)	54 (91,53 %)	59 (100 %)
SI	2 (40,00 %)	3 (60,00 %)	5 (100 %)

Análisis cualitativo de la atrofia en retinografía (RETI_ATROF)

La atrofia retiniana, es bien una forma primaria de degeneración macular, con sus características propias en cuanto a la velocidad de progresión y su capacidad de penalizar la AV del paciente; o bien la consecuencia natural de la evolución de algunas formas de DMAE-e: Es un hallazgo que si bien podemos alcanzarlo por

retinografía, a menudo es fácil hacerlo por OCT. En muchas ocasiones la retinografía es obviada y eso justifica el no disponer en un retrospectivo de todos los sujetos

Figura 37: Atrofia macular



En el momento inicial

Del total de los que no han tenido atrofia un 38,57% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 61,43% pertenecían al HLFE. Respecto a las personas a las que se han observado atrofia, el 21,05% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 78,95% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 77,14% no han tenido atrofia y el 22,86% han tenido atrofia. Los porcentajes para los que no han tenido atrofia y los que la han padecido, para el HLFE, son del 58,90% y del 41,10%, respectivamente

Tras un año

Del total de personas que no han tenido atrofia un 20,00% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 80,00% pertenecían al HLFE. Respecto los que han padecido atrofia, el 7,50% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 92,50% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 62,50% no tenían atrofia y el 37,50% sí que la padecían. Los porcentajes para los que no tenían atrofia y los que sí los tenían, para el HLFE, son del 35,09% y del 64,91%, respectivamente.

Tabla 34: Análisis cualitativo de la presencia de atrofia por retinografía

Análisis cualitativo			
Atrofia-INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	27 (38,57 %)	43 (61,43 %)	70 (100 %)
SI	8 (21,05 %)	30 (78,95 %)	38 (100 %)

Análisis cualitativo			
Atrofia- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	5 (20,00 %)	20 (80,00 %)	25 (100 %)
40	3 (7,50 %)	37 (92,50 %)	5 (100 %)

Análisis de la presencia de fibrosis por retinografía (RETI_FIBRO)

La fibrosis es el estadio final de DMAEe en muchos de los casos. Existe sustitución de EPR y capas basales del mismo por tejido fibroconectivo, y con él el fracaso de los fotorreceptores y la función de la retina neurosensorial: su presencia la consideramos signo de cronicidad o enfermedad avanzada

Figura 38: Fibrosis en DMAEe.



En el momento inicial

Del total de personas sin fibrosis un 49,12% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 50,88% pertenecían al HLFE. Respecto a las personas con fibrosis incluidas en el estudio, el 13,73% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 86,27% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 80,00% no tienen fibrosis y el 20,00% tienen fibrosis. Los porcentajes para los que no tienen fibrosis y si los tienen, para el HLFE, son del 39,73% y del 60,27%, respectivamente.

Tras un año

Del total de personas sin fibrosis un 27,27% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 72,73% pertenecían al HLFE. Respecto a los que no han padecido fibrosis incluidas en el estudio, el 4,65% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 95,35% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 75,00% no tienen fibrosis y el 25,00% tienen fibrosis. Los porcentajes para personas sin fibrosis y con fibrosis, para el HLFE, son del 28,07% y del 71,93%, respectivamente.

Figura 39: Análisis de la presencia de fibrosis por retinografía

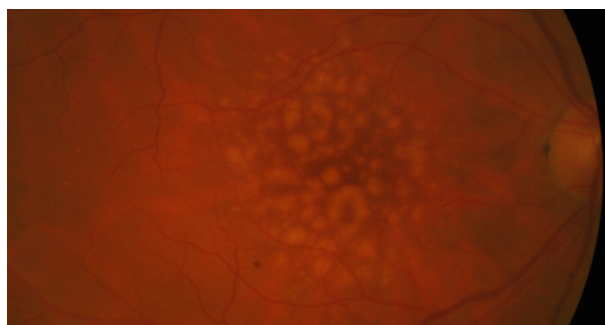
Análisis cualitativo			
Fibrosis-INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	28 (31,65 %)	29 (68,35 %)	57 (100 %)
SI	7 (35,71 %)	44 (64,29 %)	51 (100 %)

Análisis cualitativo			
Fibrosis- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	6 (9,09 %)	16 (90,91 %)	22 (100 %)
40	2 (15 %)	41 (85,00 %)	43 (100 %)

Análisis cualitativo de la presencia de drusas blandas por retinografía (RETI_SDRU)

Las drusas blandas se han manifestado como un factor de riesgo para la progresión de formas tempranas a otras más avanzadas de DMAE, en especial a formas exudativas²⁵

Figura 40: Drusas blandas



En el momento inicial

Del total de personas sin “drusas duras” un 31,65% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 68,35% pertenecían al HLFE. Respecto a las personas con “drusas blandas” incluidas en el estudio, el 35,71% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 64,29% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 71,43% son los que no han tenido “drusas blandas” y el 28,57% tienen “drusas blandas”. Los porcentajes para los que no han tenido “drusas blandas” y los que han tenido, para el HLFE, son del 75,00% y del 25,00%, respectivamente.

Tras un año

Del total de personas sin “drusas blandas” un 9,09% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 90,91% pertenecían al HLFE. Respecto a las personas con “drusas blandas” incluidas en el estudio, el 15,00% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 85,00% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 57,14% tienen “drusas blandas” y el 42,86% tienen “drusas blandas”. Los porcentajes para los que no tenían “drusas blandas” y los que sí lo tenían, para el HLFE, son del 70,18% y del 29,82%, respectivamente.

Tabla 35: Análisis cualitativo de la presencia de drusas blandas

Análisis cualitativo			
Drusas blandas-INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	25 (31,65 %)	54 (68,35 %)	79 (100 %)
SI	10 (35,71 %)	18 (64,29 %)	28 (100 %)

Análisis cualitativo			
Drusas blandas- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	4 (9,09 %)	40 (90,91 %)	44 (100 %)
SI	3 (15 %)	17 (85,00 %)	20 (100 %)

Análisis cualitativo de la presencia de drusas duras por retinografía (RETI_HDRU)

Las drusas duras, no tienen tendencia a coalescer y se relacionan con la evolución a la calcificación y a menudo a formas de DMAE-a

En el momento inicial

Del total de personas sin “drusas duras” un 34,29% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 65,71% pertenecían al HLFE. Respecto a los que tienen “drusas duras”, el 30,56% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 69,44% se incorporaron del HLFE.

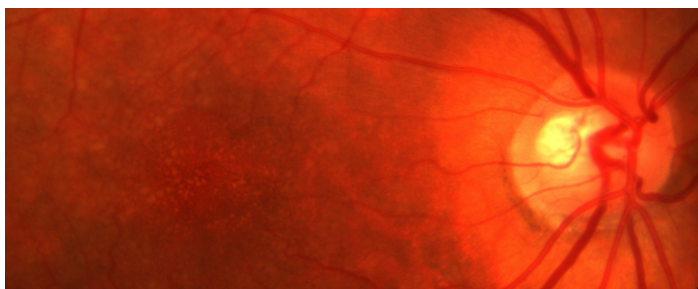
Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 68,57% no tienen “drusas duras” y el 31,43% tienen “drusas duras”. Los porcentajes para los que no tienen “drusas duras” y los que lo tienen, para el HLFE, son del 64,79% y del 35,21%, respectivamente.

Tras un año,

Del total de personas sin “drusas duras” un 10,53% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 89,47% pertenecían al HLFE. Respecto a los que tenían “drusas duras” incluidas en el estudio, el 12,00% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 88,00% se incorporaron del HLFE.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 57,14% no tienen “drusas duras” y el 42,86% tienen “drusas duras”. Los porcentajes para los que no han padecido “drusas duras” y los que lo han padecido, para el HLFE, son del 60,71% y del 39,29%, respectivamente.

Figura 41: Drusas duras maculares



Análisis cualitativo			
Drusas duras-INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	24 (34,29 %)	46 (65,71 %)	70 (100 %)
SI	11 (30,56 %)	25 (69,44 %)	36 (100 %)

Análisis cualitativo			
Drusas duras- 1 AÑO	HCSC	HLFE	TOTAL
NO	4 (10,53 %)	34 (89,47 %)	38 (100 %)
40	3 (12,00 %)	22 (88,00 %)	25 (100 %)

Área de lesión completa en angiografía fluoescéinica (FAF_ALES)

El tipo de lesión por angiografía fluoescéinica a fecha de hoy no es un criterio principal para el diagnóstico y posterior de la DMAEe, aunque sigue estando en muchos protocolos como necesario en la primera visita., o al menos como recomendable para establecer un pronóstico e incluso variaciones de las pautas estandarizadas.

La terminología que seguimos empleando en cuanto al tipo de lesión angiográfico, se remonta muchos años atrás, aunque fue en los años de la TFD cuando más

importancia tuvo, pues condicionaba la indicación o no de tratamiento ¹. Hablábamos entonces de membranas, clásicas predominantemente clásicas u ocultas, y membranas ocultas. Posteriormente se introdujeron los conceptos de proliferación angiomasosa retiniana (RAP) y Vasculopatía polipoidea idiopática (VIP)

Se proponía entonces que uno de los factores pronósticos era el área de lesión angiográfica, que si bien en un principio fue determinante⁷⁸, no hubo tanto consenso según avanzó la experiencia

Figura 42: Tipos de membranas neovasculares

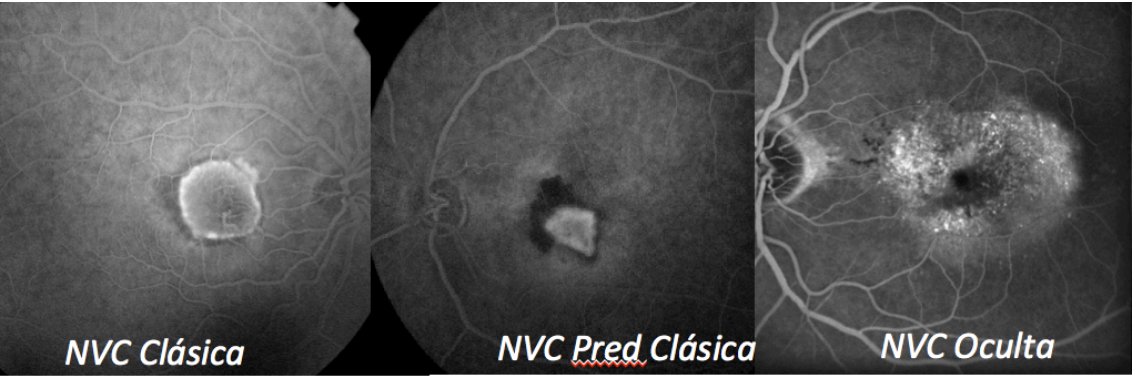


Tabla 36: Área de lesión completa en angiografía fluoresceínica: Casos válidos

FAF_LES	Válidos		Pérdidos		Total	
	N	%	N	%	N	%
HCSC	26	41,3 %	37	58,7%	63	100%
HLFE	33	37,5%	55	62,5 %	88	100 %

Del total de pacientes analizados en el HCSC perdemos el 58,7% de los pacientes analizados, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 62,5%. En este apartado la pérdida es grande en los dos centros, pues la angiografía ya no es una prueba protocolizada y no siempre se hace en el momento del diagnóstico

Tabla 37: área de lesión completa en angiografía fluoresceínica. Análisis de los datos

		Estadístico	Error tip
HCSC	Media	13,41	1,569
	Int Confianza: Lim Inf	10,18	
	media al 95% Lim Sup	16,64	
	Mediana	12,79	
	Varianza	64,015	
	Desv tip	8,001	
	Mínimo	1	
	Máximo	34	
HLFE	Media	12,59	1,549
	Int Confianza: Lim Inf	9,43	
	media al 95% Lim Sup	15,74	
	Mediana	11,25	
	Varianza	79,214	
	Desv tip	8,900	
	Mínimo	1	
	Máximo	34	

Mejor AV en el ojo contralateral (FE_BCVA)

En el momento inicial

Tabla 38: Mejor AV en el ojo contralateral. Casos válidos al inicio

FE_BCVA						
	Válidos		Pérdidos		Total	
	N	%	N	%	N	%
HCSC	59	93,7%	4	63,0%	63	100%
HLFE	68	77,3	20	22,7%	88	100 %

Del total de pacientes analizados en el HCSC perdemos el 6,3% de los pacientes analizados, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 22,7%.

Tabla 39: Mejor AV en el ojo contralateral. Análisis de los datos al inicio

Mejor agudeza visual corregida en ojo contralateral			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		0,55	0,038
	Int Confianza:	Lim Inf	0,47	
	media al 95%	Lim Sup	0,62	
	Mediana		0,60	
	Varianza		0,086	
	Desv tip		0,293	
	Minimo		0	
	Máximo		1	
HLFE	Media		0,50	0,040
	Int Confianza:	Lim Inf	0,42	
	media al 95%	Lim Sup	0,58	
	Mediana		0,60	
	Varianza		0,109	
	Desv tip		0,330	
	Minimo		0	
	Máximo		1	

Tras un año

Tabla 40: Mejor AV del ojo contralateral. Casos válidos al año

FE_BCVA						
	Válidos		Pérdidos		Total	
	N	%	N	%	N	%
HCSC	60	96,2%	3	4,8%	63	100%
HLFE	64	72,7%	24	27,3%	88	100 %

Del total de pacientes analizados en el HCSC perdemos el 4,8% de los pacientes analizados, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 27,3%.

Tabla 41: Mejor AV en el ojo contralateral : Análisis de datos al año

Mejor agudeza visual corregida en ojo contralateral			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		0,60	0,039
	Int Confianza:	Lim Inf	0,53	
	media al 95%	Lim Sup	0,68	
	Mediana		0,63	
	Varianza		0,092	
	Desv tip		0,303	
	Minimo		0	
	Máximo		1	
HLFE	Media		0,56	0,041
	Int Confianza:	Lim Inf	0,48	
	media al 95%	Lim Sup	0,64	
	Mediana		0,60	
	Varianza		0,107	
	Desv tip		0,327	
	Minimo		0	
	Máximo		1	

Tipo de lesión macular en el ojo contralateral (FE_LESI)

En el manejo de la DMAEe es fundamental el estudio del ojo contralateral, ya que es conocido y aceptado desde los tiempos del MPSG que la presencia de Neovascularización coroidea en un ojo es factor de riesgo para el desarrollo de NVC en el contrario^{1, 79, 80}, y como tal ha de tenerse en cuenta.

En el momento inicial

Del total de encuestados un 19,44% se obtuvieron del HCSC, mientras que el restante 80,56% pertenecían al HLFE. Respecto a las NVC incluidas en el estudio, el 61,76% pertenecían al HCSC, mientras que el restante 38,24% se incorporaron del HLFE. Los de tipo “disciforme” se repartieron en un 28,57% para el HCSC y un 71,43% para el HLFE. Los de tipo MER, DEP y Normal solo se encontraron en el HCSC.

Por hospitales, observamos que respecto al HCSC el 15,56% no tienen ningún tipo de lesión, el 46,67% son han padecido NVC, el 13,33% tuvieron un tipo de lesión disciforme, el 2,22% tenían MER, el 2,22% tenían DEP y el 20,00% tienen una lesión normal. Los porcentajes para Ninguna, NVC y disciforme, para el HLFE, son del 50,88% y del 22,81% y el 26,32%, respectivamente.

Tabla 42: Tipo de lesión en el ojo contralateral al inicio

Tipo lesión ojo contralateral			
INICIO	HCSC	HLFE	TOTAL
Ninguna	7	29	36
NVC	21	13	34
Disciforme	6	15	21
MER	1	0	1
DEP	1	0	1
Normal	9	0	9

Tras un año

De los que no han tenido ninguna lesión, el 21,05% se obtuvieron del HOSPITAL CLÍNICO, mientras que el restante 78,95% pertenecían al HLFE. Respecto a las NVC incluidas en el estudio, el 68,75% pertenecían al HOSPITAL CLÍNICO, mientras que el restante 31,25% se incorporaron del HLFE. Los de tipo “Disciforme” se repartieron en un 26,09% para el HOSPITAL CLÍNICO y un 73,91% en el HLFE. Los de tipo DEP y los de lesión normal se concentran en el HOSPITAL CLÍNICO.

Por hospitales, observamos que respecto al HOSPITAL CLÍNICO el 17,78% no tiene lesión macular, el 48,89% son NVC, el 13,33% son “disciforme”, el 2,22% son DEP y el 17,78% son de tipo normal. Los porcentajes para Ninguna, NVC y Disciforme, para el HLFE, son del 52,63%, del 17,54% y 29,82%, respectivamente.

Tabla 43: Tipo de lesión en ojo contralateral al año

Tipo lesión ojo contralateral 1 AÑO			
	HCSC	HLFE	TOTAL
Ninguna	8	30	36
NVC	22	10	34
Disciforme	6	17	21
MER	0	0	0
DEP	1	0	1
Normal	8	0	9

Número de inyecciones(inyecciones)

Del total de pacientes analizados en el HCSC perdemos el 1,6% de los pacientes analizados, mientras que la pérdida en el HLFE fue del 6,8%.

Tabla 44: Número de inyecciones por centro: Casos válidos

N inyecciones						
	Válidos		Pérdidos		Total	
	N	%	N	%	N	%
HCSC	62	98,4%	1	1,8%	63	100%
HLFE	82	93,2%	6	6,8%	88	100 %

Tabla 45: Número de inyecciones por centro. Análisis de datos

Número de inyecciones por centro			Estadístico	Error tip
HCSC	Media		4,52	0,225
	Int	Confianza: Lim Inf	4,07	
	media al 95%	Lim Sup	4,97	
	Mediana		4,00	
	Varianza		3,139	
	Desv tip		1,772	
	Mínimo		2	
	Máximo		9	
HLFE	Media		4,11	0,242
	Int	Confianza: Lim Inf	3,63	
	media al 95%	Lim Sup	4,59	
	Mediana		4,00	
	Varianza		4,815	
	Desv tip		2,194	
	Mínimo		1	
	Máximo		11	

Análisis de la mejor agudeza visual corregida (MAVC)

MAVC como variable cuantitativa

Con los datos descriptivos anteriores (Tabla 17 y 18) de manera intuitiva destaca que los valores de la AV varían de manera importante:

Media inicial (agudeza): 0,2768

Media final (agudeza): 0,4057

Diferencia: + 0,1289

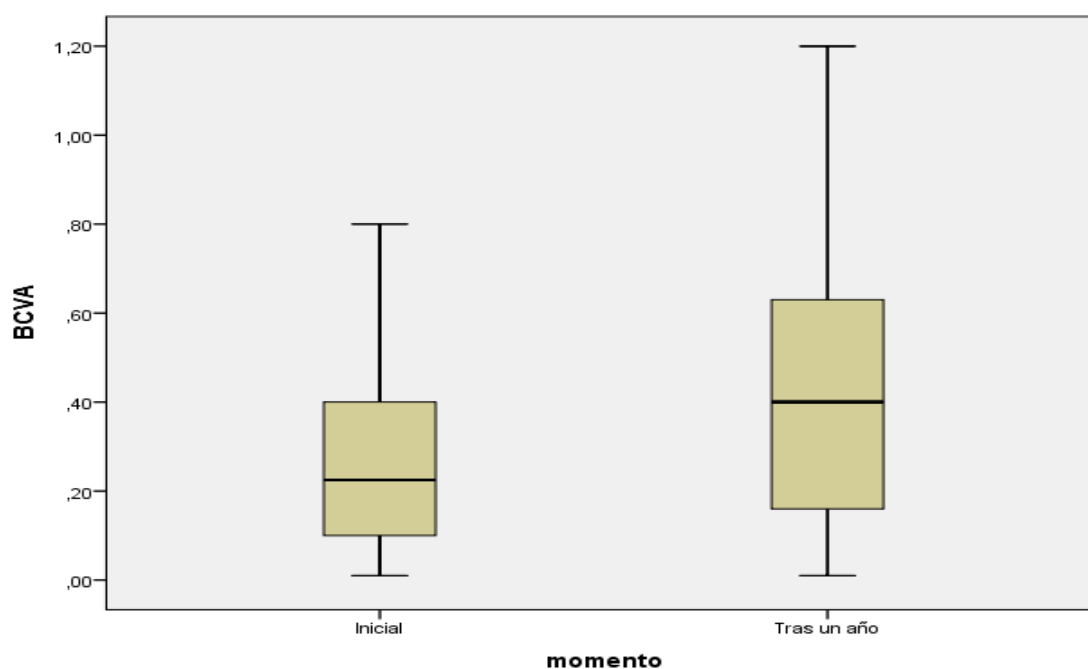
Mediana inicial (agudeza): 0,2250

Mediana final (agudeza): 0,4000

Diferencia: + 0,175

La MAVC es la variable que nos medirá la eficacia del tratamiento y así uno de nuestros objetivos principales. En el diagrama de cajas (cuartiles y medianas) podemos apreciar los cambios de la MAVC que pasamos a analizar.

Figura 43: Gráfico de cajas para variación de AV



Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov como prueba de normalidad para determinar el aproximamiento más adecuado

Tabla 46: Prueba de normalidad para MAVC

		Kolmogorov-Smirnov*			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig	Estadístico	gl	Sig
BCVA	Inicial	0,135	132	0,000	0,912	132	0,000
	1 Año	0,120	0,139	0,000	0,942	139	0,000

*Corrección de la significación de Lillefors

El resultado $p < 0,001$ indica que no existe normalidad (la distribución no es paramétrica), por lo que se deben aplicar pruebas no-paramétricas.

Prueba de eficacia para datos no paramétricos: Prueba de los rangos de Wilcoxon:

Tabla 47: Prueba de los rangos de Wilcoxon

Estadísticos de contraste ^a	
	MAVC
Z	-4,799 ^b
Sig asintótica (bilateral)	0,000

^aPrueba de los rangos con signo de Wilcoxon

^bBasado en los rangos positivos

Tabla 48: Diferencia de AV con valores predictivos. Modelo de regresión lineal

test		p-valor		p-valor	test
1	EDAD	0,737	SDQA_HYAL_0	0,185	3
2	SEXO	0,145	SDQA_HYAL_1	0,206	3
2	OJO	0,984	RETI_LIPID_0	0,275	2
2	CRISTALINO	0,422	RETI_LIPID_1	0,561	2
3	SDQA_TIPO_0	0,726	RETI_HEMO_0	0,862	2
3	SDQA_TIPO_1	0,472	RETI_HEMO_1	0,277	2
3	SDQA_TOPO_0	0,624	RETI_ATROF_0	0,131	2
3	SDQA_TOPO_1	0,730	RETI_ATROF_1	0,020	2
1	SDQA_GROSOR_0	0,798	RETI_FIBRO_0	0,123	2
1	SDQA_GROSOR_1	0,134	RETI_FIBRO_1	0,902	2
3	SD_ISOS_0	0,907	RETI_HDRU_0	0,986	2
3	SD_ISOS_1	0,147	RETI_HDRU_1	0,445	2
3	SDQA_MB_0	0,208	RETI_SDRU_0	0,877	2
3	SDQA_MB_1	0,515	RETI_SDRU_1	0,069	2
3	SDQA_EPR_0	0,246	FAF_BCVA_0	0,412	1
3	SDQA_EPR_1	0,137	FE_BCVA_1	0,087	1
2	SDQA_DRNS_0	0,439	FE_LESI_0	0,258	3
2	SDQA_DRNS_1	0,518	FE_LESI_1	0,315	3
2	SDQA_DEP_0	0,198	IINYECCIONES	0,305	1
2	SDQA_DEP_1	0,461	Correlación Rho de Spearman		1
			U de Mann-Whitney		2
			Hde Kruskal-Walis		3

Podemos concluir que **existen diferencias estadísticamente significativas** (probabilidad de que los datos sean debidos al azar: $< 0,0001$) entre la agudeza visual antes y después de la intervención.. Rechazaríamos la hipótesis nula y aceptamos que la MAVC depende del tratamiento con Ranibizumab

Aproximación a posibles variables explicativas

La tabla siguiente refleja la significación de la variable “Diferencia de la MAVC” con el resto de las variables proporcionadas

Haremos dos modelos de regresión

Modelo de regresión lineal

Si nos ceñimos a aquella significación que está entre 0,1 y 0,001 tomaremos como variables explicativas del modelo las siguientes:

- Edad (obligada inclusión)
- Sexo (obligada inclusión)
- RETI_ATROF_1
- RETI_SDRU_1
- FE_BCVA_1

Tabla 49: Modelo de regresión lineal

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	,349	,380		,916	,366
Edad del paciente	-,002	,005	-,086	-,462	,647
Sexo del paciente	,019	,014	,216	1,301	,202
Se ha observado atrofia en la retinografía tras un año	-,188	,080	-,448	-2,353	,025
Se observaron druses blandos en la retinografía tras un año	-,061	,074	-,144	-,826	,415
Agudeza visual con la mejor corrección del otro ojo tras un año	-,033	,110	-,051	-,297	,769

a. Variable dependiente: BCVA_dif

Tabla 50: Resumen del modelo de regresión lineal

Resumen del modelo				
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,491 ^a	,241	,126	,19674

a. Variables predictoras: (Constante), Agudeza visual con la mejor corrección del otro ojo tras un año, Sexo del paciente, Se observaron druses blandos en la retinografía tras un año, Edad del paciente, Se ha observado atrofia en la retinografía tras un año

Al ajustar los datos se establece que la única variable que determina diferencias en la eficacia de los pacientes tras recibir la intervención es la **atrofia en retinopatía tras año de tratamiento**

MAVC como variable cualitativa

Se generan dos categorías para la variable Agudeza visual mejor corregida, teniendo en cuenta lo siguiente:

Sujetos que no mejoran: cuando el valor de la variable (entre inicio-final) es nula o negativa.

Sujetos que mejoran: cuando el valor de la variable (entre inicio-final) es positiva.

Tabla 51: Agrupación de las diferencias de MAVC

		Frecuencia	Porcentaje	% Válido	%Acumulado
Válidos	Nulo o negativo	50	33,1	40,0	40,0
	Positivo	75	49,7	60,0	100,0
	Total	125	82,9	100	
Perdidos	Sistema	26	17,2		
Total		151	100,0		

Establecemos de nuevo la significación de la variable: Diferencia de la AV dicotomizada en dos categorías (mejora /no mejora), con el resto de variables proporcionadas

Tabla 52: Diferencia de AV con valores predictivos. Modelo de regresión logística

test		p-valor		p-valor	test
2	EDAD	0,941	SDQA_HYAL_0	0,436	1
1	SEXO	0,357	SDQA_HYAL_1	0,304	1
1	OJO	0,856	RETI_LIPID_0	0,802	1
1	CRISTALINO	0,564	RETI_LIPID_1	0,143	1
1	SDQA_TIPO_0	0,690	RETI_HEMO_0	0,520	1
1	SDQA_TIPO_1	0,349	RETI_HEMO_1	0,618	1
1	SDQA_TOPO_0	0,791	RETI_ATROF_0	0,039	1
1	SDQA_TOPO_1	0,566	RETI_ATROF_1	0,387	1
2	SDQA_GROSOR_0	0,835	RETI_FIBRO_0	0,284	1
2	SDQA_GROSOR_1	0,280	RETI_FIBRO_1	0,373	1
1	SD_ISOS_0	0,800	RETI_HDRU_0	0,656	1
1	SD_ISOS_1	0,227	RETI_HDRU_1	0,762	1
1	SDQA_MB_0	0,251	RETI_SDRU_0	0,814	1
1	SDQA_MB_1	1,000	RETI_SDRU_1	0,540	1
1	SDQA_EPR_0	0,512	FAF_BCVA_0	0,485	2
1	SDQA_EPR_1	0,074	FE_BCVA_1	0,434	2
1	SDQA_DRNS_0	0,143	FE_LESI_0	0,088	1
1	SDQA_DRNS_1	0,848	FE_LESI_1	0,616	1
1	SDQA_DEP_0	0,194	IINYECCIONES	0,416	2
1	SDQA_DEP_1	0,464	U de Mann-Whitney		1
			H de Kruskal-Walis		3

Modelo de regresión logística

Si nos ceñimos a aquella significación que está entre 0,1 y 0,001 tomaremos como variables explicativas del modelo las siguientes:

- Edad (siempre se incluye)
- Sexo (siempre se incluye)
- SDQA_EPR_1
- RETI_ATROF_0
- FE_LESI_0

Tabla 53: Modelo de regresión logística

		Variables en la ecuación					
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	AGE	-,022	,047	,207	1	,649	,979
	SEX(1)	-1,253	,724	2,996	1	,083	,286
	SDQA_EPR_1			3,920	2	,141	
	SDQA_EPR_1(1)	2,473	1,333	3,439	1	,064	11,855
	SDQA_EPR_1(2)	-,047	,759	,004	1	,951	,954
	RETI_ATROF_0(1)	,173	,721	,058	1	,810	1,189
	FE_LESI_0			4,758	5	,446	
	FE_LESI_0(1)	-19,710	27395,186	,000	1	,999	,000
	FE_LESI_0(2)	-20,842	27395,186	,000	1	,999	,000
	FE_LESI_0(3)	-18,852	27395,186	,000	1	,999	,000
	FE_LESI_0(4)	1,969	48641,248	,000	1	1,000	7,164
	FE_LESI_0(5)	,763	48641,248	,000	1	1,000	2,145
	Constante	22,016	27395,186	,000	1	,999	3642367185,047

Sólo se observa *significación estadística para la variable Atrofia en la Retinopatía al Inicio del Tratamiento*, obteniéndose un Odds Ratio global de 0,369 (IC95% 0,146 – 0,931).

ROR: 63% de reducción del riesgo de no progresión cuando no existe atrofia inicial.

Cohorte con atrofia inicial: OR: 1,990 (IC95% 1,046 – 3,789). Lo que significa un aumento del riesgo de progresión de casi dos veces más cuando se encuentra atrofia inicial.

Cohorte sin atrofia: OR: 0,734 (IC95% 0,541 – 0,997). Lo que supone una reducción del riesgo del 27% de no progresión.

Análisis de costes

El cálculo unitario de costes se ha orientado directamente según la estrategia o procedimiento de administración del fármaco según el árbol de decisión asociado. Así, en el proceso de administración del fármaco podemos determinar las siguientes acciones que hemos considerado como contenedoras de coste, y hemos denominado PACK:

- PACK 1: Coste de consulta (Primera o sucesiva)
- PACK 2: Costes de administración de inyección intravítrea

Para cada una de estas acciones, se han calculado los costes relativos a las mismas, siguiendo los procesos descritos anteriormente, y obteniendo los siguientes resultados de cálculo unitario:

Tabla 54: Coste unitario del PACK 1. Costes de consulta

Elementos de coste	Importe
Costes de Consulta	53,55€
Costes de atención directa de Personal	7,8€
Total Coste Unitario PACK 1	61,35€

Tabla 55: Coste unitario del PACK 2: Costes de administración de inyección intravítrea

Elementos de coste	Importe
Costes de Consulta	53,55€
Costes de atención directa de Personal	4,23€
Coste Material Fungible	7,29€
Coste del Fármaco	742,00€
Total Coste Unitario PACK 2	807,07€

Una vez definidos los elementos que componen el coste de cada uno de estos contenedores o Packs, y hemos obtenido su precio unitario, podemos determinar el coste del tratamiento según la estrategia que se considere, pues utilizaremos para su cálculo tantas unidades de estos ítems, como sea necesario según el camino del árbol de decisiones que se realice en cada caso

En nuestra serie, si analizamos y aplicamos los costes obtenidos a los caminos del árbol de decisiones de la estrategia, cuya duración media es de un año, se obtienen los siguientes costes medios, según sea necesario la aplicación de más o menos retratamientos.

Tabla 56: Costes medios de Tratamiento según PRN (*Estrategia seguida del árbol extendido)

Estrategia Seguida del Árbol Extendido	Importe
Coste Medio sin Retratoamiento	4.296,35€
Coste Medio con 1 Retratoamiento	5.226,12€
Coste Medio con 2 Retratoamiento	6.094,54€
Coste Medio con 3 Retratoamiento	6.901,61€
Coste Medio con 4 Retratoamiento	7.770,03€
Coste Medio con 5 Retratoamiento	8.638,45€
Coste Medio con 6 Retratoamiento	9.445,52€
Coste Medio con 7 Retratoamiento	10.313,94€
Coste Medio con 8 Retratoamiento	11.121,01€
Coste Medio con 9 Retratoamiento	11.805,38€
Costes Medio de Tratamiento con Ranibizumab para la DMAE	8.161,30€

Como podemos observar, el coste medio del tratamiento se encarece dependiendo de la necesidad, de aplicar más o menos retratamientos, es decir, más aplicaciones del fármaco. No obstante, podemos determinar según este estudio que el coste medio de tratamiento con ranibizumab para la DMAEe en el primer año, asciende a

8.161,30 €, considerando un coste medio por dosis del fármaco mediante inyección intravítrea de 807,07€

Análisis de coste eficacia

Para hacer una valoración sobre la coste-eficacia de la estrategia empleada, si hacemos una determinación de las posibilidades /alternativas existentes sobre los pacientes: la primera, es no hacer nada, por lo que el paciente con DMAE determinará con ceguera; y la segunda es aplicarle el tratamiento y mejore, recuperando visión o que no reaccione al tratamiento, y no mejore, no recuperando visión

Tabla 57: Alternativas disponibles y coste

Alternativas	Coste Medio Acción	Probabilidad
No hacer nada	0,00€	–
Aplicar Tratamiento y no mejora	8.161,30€	0,4
Aplicar Tratamiento y mejora	8.161,30€	0,6

Considerando que no aplicar el tratamiento no es una opción, los resultados de la aplicación del tratamiento son los que se adjuntan en la tabla 57

Tabla 58: Eficacia y Coste-Eficacia del tratamiento

Resultados de la Aplicación del Tratamiento	Eficacia del Tratamiento. Agudeza Visual			
	Pretest	Posttest	Diferencia	Relación Coste-Eficacia
Media	0,2768	0,4057	+0,1289	633,15 €/cAV – 1.055,25 €/cAV
IC95 LI/LS	0,2384/0,3152	0,3596/0,4517	+0,1212/+0,1365	
Mediana	0,2250	0,4000	+0,1750	
Rango	0,79	1,19	+0,40	
Mínimo / Máximo	0,01 / 0,80	0,01 / 1,20	0,00 / +0,40	
Desviación Típica	0,22299	0,27463	+0,05164	

Así podemos determinar que el tratamiento a un año, tiene un coste-eficacia unitario medio de 633,15 € para obtener un 0,01 punto de incremento en la agudeza visual según la escala Snellen, si el paciente presenta indicadores que aconsejan su tratamiento y se prevé un alto porcentaje de mejora con su aplicación, como es el indicador de no presentar atrofia inicial en la retinopatía. Sin embargo, este coste se eleva en valores medios a unos 1.055,25 € para obtener un 0,01 puntos de incremento de agudeza visual, si se aplica de manera aleatorio el tratamiento sin considerar los indicadores que pueden aconsejar su aplicación con mayores garantías de éxito

Discusión

La Degeneración Macular Asociada a Edad es uno de los retos más importantes de la oftalmología moderna, tanto por lo que significará terminar de entender esta enfermedad, como por lo que ha significado como motor de cambio para la especialidad y desde el punto de vista de organización, por lo que implicarán los costes que hemos de aprender a gestionar. Las revoluciones para la oftalmología, han venido en los últimos años de la mano de la tecnología, por un lado, la asociada al desarrollo de equipos como los necesarios para la reconstrucción de la superficie ocular, cirugía refractiva,...⁸¹, que dieron a esta especialidad un aire más economicista,; y por otro, el desarrollo de equipos de diagnóstico, la digitalización y su aplicación a las terapias quirúrgicas. De éstas últimas, la tomografía de coherencia óptica, es sin duda la aplicación tecnológica más determinante, sobre todo, para el mundo de la retina. Iniciada desde los primeros años 80 hasta su comercialización en los años 90 y el espectacular desarrollo hasta los actuales tomógrafos, con resoluciones axiales de hasta 1 micra o incluso

superiores⁸². Este desarrollo, ha sido estimulado sin duda por la necesidad de mejorar las observaciones en una patología, que hacia el año 2000, estaba basado en los conceptos angiográficos. La TFD cambió la manera de percibir la enfermedad y tras ello fue necesario mejorar los datos de las exploraciones para obtener mejores resultados y optimizar las indicaciones iniciales y así ofrecer pronósticos más certeros. La llegada de los fármacos antiangiogénicos, sin duda, ha hecho que de nuevo se miren las retina de manera diferente, ya que la exigencia es mayor. Hemos de evaluar al paciente continuamente y las clasificaciones cambian rápidamente.

Lo cierto es que en estos 15 últimos años, hemos introducido nuevos conceptos en el manejo del paciente con patología macular, y posiblemente en los próximos 15, las afirmaciones que ahora hacemos de manera taxativa, queden en la prehistoria de la oftalmología, afortunadamente. Sin embargo, el desarrollo de la parte científica ha tenido de manera obligada que acompañarse de ajustes importantes en los apartados administrativos y presupuestarios. En particular, en el caso de la DMAEe, hemos convertido a pacientes agudos con secuelas no tratables, en pacientes crónicos, con clínica variable y con la necesidad de recibir un tratamiento de manera personalizada dentro del ámbito hospitalario. Ha sido necesario dimensionar los departamentos de retina convenientemente para soportar un volumen de pacientes creciente, con entradas cada vez más importantes y pocas salidas. Se ha hecho preciso dotar a los servicios de personal cualificado, entrenado en nuevas técnicas y actualizados para acceder a las estrategias más adecuadas para cada caso. Además, hemos de presupuestar una cifra de gasto por paciente que pasa de lo imputado a una consulta y como mucho a sus revisiones regulares, a destinar un gasto en farmacia importante, que puede

fluctuar desde las 12 “dosis” anuales según las pautas más intensivas a las 4-5 en el caso de las más restrictivas, a lo que hay que sumar, el incremento del coste por aumento de frecuentación de las consultas, gasto en material fungible, .. y otros costes indirectos por la necesidad de este tipo de pacientes (mayores de 55-60 años, pluri-patologías,...) de disponer de soporte familiar y/o institucional.

En definitiva hemos abordado una enfermedad, que sin tratamiento supondría una pérdida de calidad de vida notable, y otros costes asociados a su morbilidad y dependencia, además de la pérdida de productividad en muchos de ellos; en un proceso con unos costes que en este caso debe soportar los sistemas públicos de salud, y ha de hacer una provisión para manejar la enfermedad de manera que conjugemos la normativa y la eficacia con la racionalidad de costes. Aunque en nuestro modelo de sociedad no es viable dejar de tratar una enfermedad sólo por motivos económicos, si es necesario buscar una proporcionalidad entre la eventualidad de soportar las secuelas de una patología y los recursos empleados en ellos, de manera que podamos guiar y los esfuerzos, tanto organizativos como asociados al presupuesto.

En nuestro trabajo hemos partido de una situación de manejo real, registrando pacientes ya tratados, en los que se siguió una estrategia correcta, científicamente avalada, y con un cumplimiento correcto: no es el objetivo del trabajo establecer si la estrategia es eficaz con pacientes con restricciones en la inclusión. Es decir, hemos seleccionado sujetos que tienen un seguimiento protocolizado y sin pérdidas, no excluyendo los que tienen patología sistémica u ocular asociada, pues en la vida real, estos pacientes no dejan de ser tratados.

En la revisión de la epidemiología de la DMAEe hemos visto como desde los trabajos del MPSG¹ hay acuerdo en que el factor de riesgo fundamental para

padecer DMAE es la edad y las series que le siguieron fueron congruentes con estos resultados, apuntando además que la presencia de maculopatía precoz eleva el riesgo de progresión a medida que pasa el tiempo. Existen trabajos epidemiológicos en diferentes grupos poblacionales, pero en todos los casos el tiempo es el que determina la prevalencia y la incidencia de la enfermedad.

Para nuestra valoración hemos de tener referencias y por la naturaleza de la enfermedad, y por la juventud del manejo de ésta, las fuentes tienen su orígenes en los datos oficiales, públicos tomados a partir de encuestas siendo necesario inferir datos de otros sistemas sanitarios con mas tradición economicista, como las escandinavas o las anglosajonas. En Europa disponemos de algunos trabajos relativamente recientes, adecuados para ello, como EUREYE²³ donde se concluyó que en nuestro medio el 3,3 % de la población tendrá DMAEe y el 2,29 % será casos tratables, al menos en un ojo, y hasta el 87 % de los casos sufrirán DMAEe en el segundo ojo con el consiguiente riesgo de ceguera funcional. En nuestro caso, disponemos de datos de la Comunidad Autónoma de Madrid, que surgieron de la necesidad creada por la existencia de centros de referencia a nivel nacional para el manejo de la DMAEe (Hospital Clínico San Carlos y Hospital de la Paz), donde en 2004 se estimó la prevalencia en 14.508 para las formas exudativas, las cuales serían tratables con los criterios actuales, es decir el 0,25 % de la población en 2006 de la CAM seria susceptible de tratamiento; 15.943 con cifras de población de 1 de Enero de 2015^{INE}. *“El informe sobre la ceguera”* de 2012, es sin duda el primer trabajo donde se hace una estimación de los costes de la DMAE, además de otras causas de ceguera teniendo en cuenta los costes que soportará el sistema público para manejar la enfermedad, aún así, reconoce escasez de fuentes, por lo que es necesario profundizar en el análisis

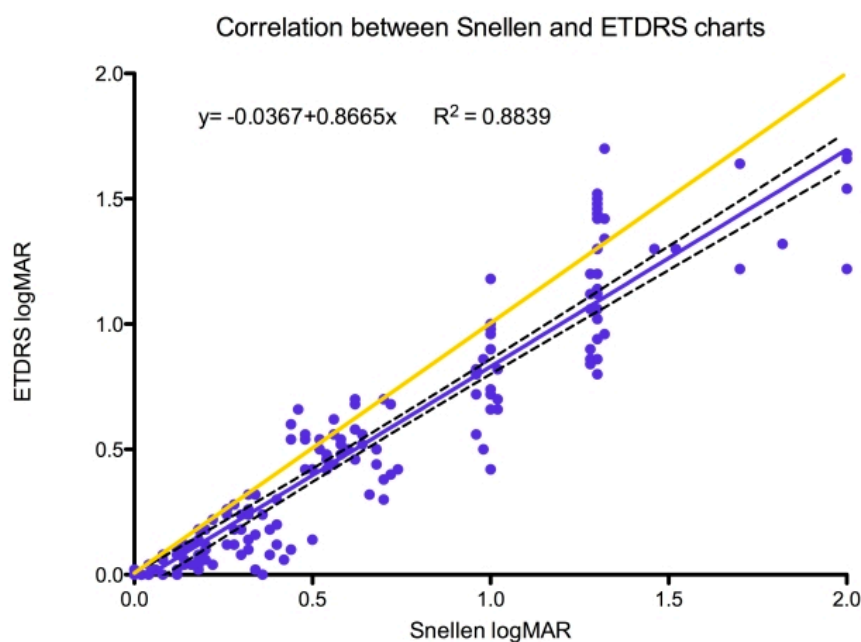
“El informe para la ceguera” analiza los datos a partir de una serie de casos publicada (Estudio PrONTO) y que ha servido de referencia para establecer la ficha técnica actual de Ranibizumab, lo cual nos sirve para tener estimaciones y elaborar presupuestos, especialmente útil en la planificación anual de los presupuestos de las unidades de oftalmología. Sin embargo, a menudo no es la situación real del manejo de los pacientes, por lo que hemos considerado establecer una referencia propia para nuestra estimación: Recoger datos de dos centros diferentes pretende unificar las observaciones, al igual que sucede en las unidades de retina, donde las decisiones no son tomadas por un solo facultativo, aunque si comparten una estrategia similar. Así hemos elegido el Hospital de la Fe, como centro de referencia por compartir criterios y contar con observadores con experiencia y prestigio reconocido.

Ranibizumab (RBZ) en el momento de recogida de datos y de diseño del estudio, era la referencia para el manejo de la DMAEe,, y aún lo sigue siendo, ya que aunque disponemos de otras alternativas, aún no han demostrado superioridad ni en eficacia ni en eficiencia, por lo que consideramos los resultados del trabajo, diseñado en 2012, aún actualizado y vigente, donde lo que podría cambiar de alguna manera es el empleo de estrategias personalizadas tipo Treat And Extend, o pautas fijas intensivas:

Así, la primer parte del trabajo hemos validado nuestros resultados, para disponer de una base sobre la que hacer las estimaciones de costes. Si *“El informe para la ceguera”* utiliza como plataforma el estudio PrONTO⁵³, el cual estudia la eficacia de RBZ y lo relaciona con los hallazgos tomográficos, en nuestro caso, hemos establecido una cohorte tratada según estrategia PRN. La AV es la variable principal y en nuestro caso hemos de apuntar que conocemos que para evaluar con

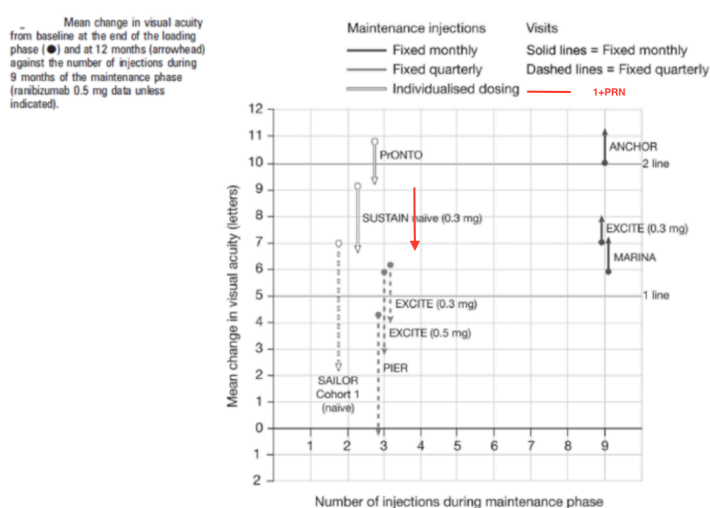
exactitud la AV de los pacientes, especialmente con baja visión, el test ETDRS es el adecuado, e incluso la anotación en LogMar es la más exacta. Sin embargo, esta aseveración es cierta en trabajos prospectivos, donde el examinador cuenta con experiencia e incluso precisa ser certificado para ello, pues en muchos casos cuenta con ciertas dificultades. A pesar de que la conversión de ETDRS a Snellen puede suponer una pérdida de información, sí hay referencias de la correlación entre estos valores⁸³. El hecho de recoger datos de manera retrospectiva, y estos haber sido elaborados por varios exploradores, nos hizo homogeneizar los datos en la tabla de AV de Snellen

Figura 44: Correlación entre ETDRS / Snellen



Los resultados para AV, nos ofrecieron significación estadística para $p < 0,001$, en la que existía una mejoría de las medias de +0,1289 y +0,175 en las medianas, lo que nos colocaría nuestro trabajo junto a las cifras de SUSTAIN (entre 5-7 letras de cambio a los 12 meses)

Figura 45: Comparativa de cambios de AV incluyendo nuestra muestra



En este caso podemos observar que los resultados están en consonancia con las series publicadas que manejan criterios de retratamiento similares. Este punto nos permitirá confiar en que la estrategia personalizada empleada cumple con lo esperado para un tratamiento normalizado.

La valoración en el día a día de los pacientes con DMAE, en la práctica real, y en consonancia con el estudio Delphi⁸⁴, con el objetivo de reducir el tiempo de la visita y obtener la mayoría de datos posibles, hasta el 87,5 % de los facultativos , estarían de acuerdo con que con la AV y la OCT es suficiente para completar la exploración y sólo un 12,5 %de los encuestados no estarían ni de acuerdo ni en contra, nadie en contra ni parcial ni totalmente. Dentro de esta apreciación, la observación de los OCT ha ido cambiando, desde las más sencillas anotaciones en lo referente al grosor de la tomografía, que ya hacíamos con los OCT de dominio temporal (TD-OCT) con resoluciones de hasta 10 micras⁸⁵, hasta los sofisticados SD-OCT actuales (resolución de 1 micra), en los que podemos extraer gran número de anotaciones y datos que hemos de aprovechar para conocer las posibilidades de nuestro caso, incluso hasta la tendencia actual de focalizar nuestras observaciones en la coroides con las exploraciones de Swept Source⁸⁶ o Enhanced Deep Image⁸⁷.

La observación de las tomografías han ido variando desde su incorporación a nuestra práctica clínica, y lo primero que se tuvo que hacer es entender las imágenes, en muchas ocasiones relacionándolas con las estándares de las angiografías, lo cual fue imprescindible para diseñar ensayos y comprender las consecuencias de los tratamientos⁸⁸. La observación inter-observador puede llegar a ser muy variable, especialmente en los primeros años de las tomografías, donde los objetivos de la observaciones irán cambiando en función de la experiencia. En nuestro grupo podemos encontrar dos trabajos donde hemos buscado factores predictivos, que aunque no condicionan la decisión de tratar al paciente, si nos puede condicionar algunos aspectos del tratamiento, desde el mensaje al paciente, hasta en algunos casos la elección del fármaco en función de la respuesta esperada. Así, Calvo C⁸⁹ en 2011, publica un trabajo donde además de las conclusiones de eficacia en el tratamiento de la NVC, en este caso en miopes, se evidencia como factor predictivo positivo la localización de la MNV no subfoveal, resultando la edad, sexo, área de membrana no significativos. Valverde A^{90,91} publica en Enero de 2015 en relación con la degeneración macular asociada a la edad, donde la observación de las OCTs nos ofreció la mayor significancia como valor predictivo positivo la integridad de la línea de elipsoides, si bien, no se recogieron en este trabajo la existencia de atrofia coroidea. En el trabajo actual, hemos confrontado todas estas observaciones, resultando en este caso como valor predictivo único la presencia de atrofia coroidea, que determinará la probabilidad de mejoría de AV con el tratamiento con Ranibizumab intravítreo. Al igual que en otras ocasiones, los datos de filiación, edad, sexo,...no son relevantes

El paciente con DMAE es muy heterogéneo, lo que puede justificar en gran medida las diferentes interpretaciones en las observaciones, y sobre todo el hecho

de que a pesar de encontrarnos pacientes naive, puede que nos encontremos diferentes estado evolutivos de la enfermedad.

La búsqueda de factores predictivos accesibles, tanto tecnológicos, técnicos como desde el punto de vista de su coste, es importante teniendo en cuenta el aumento exponencial del número de tratamientos para, en este caso, la Degeneración Macular Asociada a Edad exudativa, pero también lo será para otras patologías maculares como el edema macular diabético, y otros procesos VEGF dependientes. Es fácil que en un futuro tengamos que complementar la información puramente clínica, con las pruebas genéticas, que también nos pueden hacer una estimación de la respuesta del paciente⁹², aunque este aspecto a fecha de hoy no lo podemos considerar “práctica real”.

Este aumento de tratamientos está motivado por el mejor acceso de la población a los sistemas de salud, pero también porque ha existido un trabajo de desarrollo de soluciones para estos pacientes de manera importante. De la DMAE, hemos visto, de acuerdo con los trabajos epidemiológicos, tanto los del finales del siglo XX como los más actuales, EUREYE²³ y “El Informe sobre la Ceguera”²⁹ es una de las cuatro causas más prevalentes de discapacidad visual y de ceguera, y en concreto, es la que más reducción de bienestar supone, tanto en la etapa de discapacidad como en la de ceguera. Esta medición la podemos medir en DALYs que es una unidad que nos da una idea de los años de vida sana que perdemos con una enfermedad. El Forum para la ceguera en Europa²⁸, nos hizo una aproximación de lo que nos costaría la incapacidad en los 11 países encuestados, hasta 8,28 bn € y en el caso de la ceguera 1,4 b €.

Estas cifras pueden ser muy diferentes si las relativizamos por la procedencia de los enfermos, ya que es conocido que la localización geográfica es importante para

la incidencia de la DMAEe,⁹³ y los sistemas sanitarios responden de manera diferente. Disponemos de datos más locales, de los que seguramente los más fieles son los que proceden del Informe sobre la ceguera en España, que para la DMAE nos asegura unos costes directos, no relacionados con el tratamiento de 4585,31 € anuales para una persona ciega (tabla 5), a los que habría que añadir los costes que se estima que una persona con discapacidad, en este caso por deficiencias visuales, supone para un domicilio,: 2917 € /año

Tabla 59: Ranking del gasto medio anual del hogar por motivo de discapacidad según deficiencias que han originado las discapacidades de los miembros del hogar

Tipos de deficiencia de origen de las discapacidades de los miembros del hogar	Gasto medio de los hogares en los que residen personas con cada tipo de deficiencia (en €)
Deficiencias del sistema nervioso	4.728
Deficiencias mentales	4.216
Otras deficiencias	3.492
Deficiencias viscerales	3.158
Deficiencias del lenguaje, habla y voz	3.149
Deficiencias visuales	2.917
Deficiencias del oído	2.784
Deficiencias osteoarticulares	2.722
No consta	1.740

Fuente: Estudio sobre el agravio comparativo económico que origina la discapacidad. Universidad Carlos III de Madrid

Otra referencia de nuestro entorno lo ofrece el Instituto Municipal de personas con discapacidad de Barcelona⁹⁴, donde muestra el agravio económico comparativo de las personas con discapacidad en Barcelona y cuantifica el sobreesfuerzo económico anual y social que origina la discapacidad visual. Estimaré que de medio, una persona con discapacidad parcial soporta un exceso de costes de 11.032 € y si esta es total, la cifra irá a 25.914 €.

Tabla 60: Sobrecoste medio por tipo de discapacidad visual

Discapacidad visual	Parcial	Total
Coste horas de atención		3.876
Adaptar vivienda	120	120
Ayuda técnica	550	2.920
Informática Adaptada	615	1.160
Ropa	642	642
Energía	630	630
Ocio	921	921
Tele asistencia	198	198
Coste acompañante		8.072
Mantenimiento	1.381	1.381
Coste Oportunidad Mujer	8.557	8.557
Coste Oportunidad Hombre	3.433	3.433
Coste medio	11.052	25.914

Fuente: Instituto Municipal de personas con Discapacidad (IMD), 2006

Hemos de recordar que desde el punto de vista de epidemiología, la DMAE la padecerán en nuestro entorno hasta el 3,3 % de la población mayor de 65 años, según EUREYE y un 0,25 % del total de la población según la estimación para la Comunidad Autónoma de Madrid²⁶. El 70 % de los pacientes según el MPSG¹ tendrán formas bilaterales de NVC aunque hay trabajos que aseguran que el 100 % presentarán deficiencias o restricciones bilaterales. Aunque no hay consenso en la metodología para calcular los costes reales de la población con restricciones visuales, estos van desde los 4585,31 € que supondrían los costes directos excepto el tratamiento, sin contar con los imputados al hogar con sobrecarga por discapacitado visual, y en el peor de los escenarios si incluimos los agravios en los

costes indirectos, subir de los 20 mil €. Este último apartado puede ser muy interpretable, pues algunos de los costes que se introducen pueden ser propios o no de una deficiencia visual, ya que a menudo, sólo por edad, estos gastos se contemplan en virtud de otras discapacidades. También es discutible, que no se imputen en las series las pérdidas de productividad, entendiendo que son pacientes en edad no productiva, siendo muy difícil calcular las perdidas en familiares, acompañantes,....

Estos datos hemos de enfrentarlos a las cifras que disponemos de las diferentes estrategias de tratamiento. En primer lugar, en el origen de esta exposición, hemos encontrado que el coste de nuestro grupo para el manejo de la DMAEe según la estrategia 1+PRN, es de 8.161,30 € de media el primer año, aunque esta cifra es variable en función del número de retratamientos. Otras estrategias han hecho sus cálculos de impacto directo, siendo en todos los casos superiores a los expuestos en nuestra serie:

Tabla 61: Comparativa de costes directos por estrategias

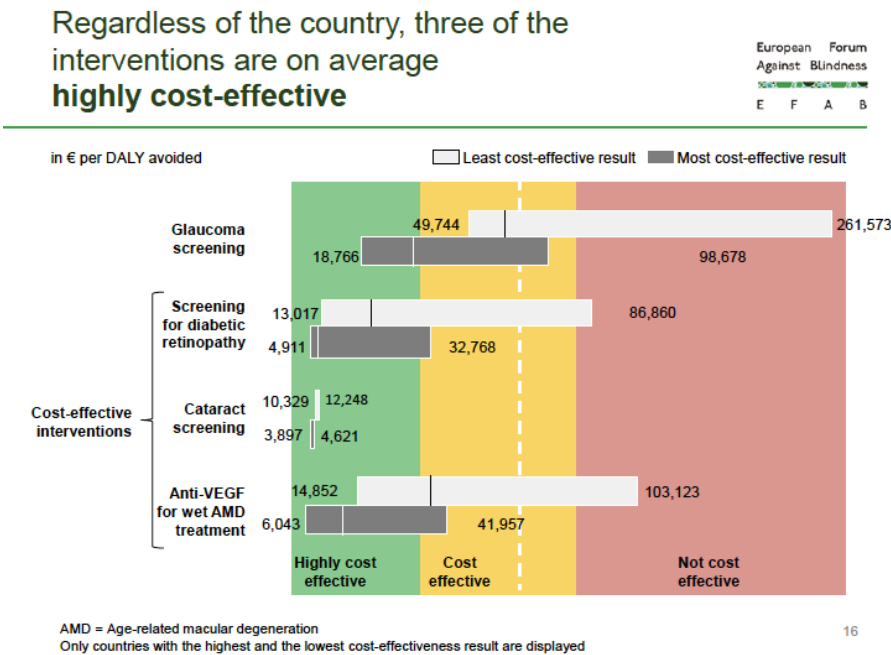
	1+PRN (Donateet al 2012)	T&E (Gupta et al 2010)	ANCHOR y MARINA (mensual)	PrONTO (3 + PRN)
Coste por paciente a un año	9.140,65 \$ (8161,30 €)	16.114,52 \$ (13.710,48 \$ - 23.747,53 \$)	28.314,16 \$	15.880,07 \$

Hemos llegado aun punto en el que hemos conseguido resultados clínicos de acuerdo a las estrategias aceptadas como eficaces, a costes inferiores a los propuestos por los ensayos clínicos, hemos de afrontar el reto de hacer rentable el manejo de la enfermedad, pues ahorrará al sistema público en su conjunto, recursos. La figura 9²³ nos enseñaba cómo las actuaciones sobre las enfermedades

oftalmológicas: retinopatía diabética, glaucoma y DMAEe evitan tanto años con pérdida de visión y hasta 102.500 DALYs. En este caso la intervención con más repercusión será sobre el glaucoma (screening) y la DMAEe (terapia antivegf), llegando a estimarse en el EU-11 un ahorro de hasta 3,5 billones de €.

En nuestra serie, aceptando que hemos de invertir 1055,25 € en el supuesto de no tener en cuenta los factores predictivos positivos (ausencia de atrofia al inicio del tratamiento) y que esa inversión es la que hemos de hacer para ganar 0,01 líneas de visión, es decir, para al menos perder AV y evitar la discapacidad. El coste para comprobar la coste-efectividad, si atendemos a la definición de la Organización mundial de la salud (OMS) en la que hemos de relacionar el coste por DALY y el Producto interior bruto (33.169 \$/capita en 2014)⁹⁵: En los países desarrollados se acepta que 30.000 € es el coste/año aceptado como umbral, por lo que estamos hablando de un tratamiento coste-efectivos, que ahorra al sistema recursos y mejora la calidad de vida de los pacientes^{27,28,29}

Figura 46: Coste-efectividad de las actuaciones contra las causas de discapacidad visual



Conclusiones

- 1- El tratamiento con Ranibizumab realizado en nuestra cohorte de pacientes es efectivo para la estrategia 1+PRN.
- 2- Los resultados funcionales obtenidos permiten validar el método de trabajo en nuestro medio.
- 3- la ausencia de atrofia al inicio del tratamiento es un factor predictivo positivo y reduce hasta un 63 % la probabilidad de progresión si está ausente en la visita de inicio y aumenta el riesgo x2 en el caso de estar presente en la primera visita
- 4- El análisis de nuestra serie nos ofrece un coste medio para el tratamiento de la DMAEe con Ranibizumab durante el primer año de 8161,30 €,
- 5- La comparación con otras series con resultados funcionales similares determina que el coste siguiendo esta estrategia es inferior.
- 6- el tratamiento para la DMAEe con ranibizumab con estrategia 1* PRN es coste-efectivo de acuerdo con los criterios de la OMS.

Limitaciones

Hemos realizado un estudio retrospectivo partiendo de una base de datos no randomizada. Hemos seleccionado pacientes con buen seguimiento, sin pérdidas en su programación. Esta manera de seleccionar sujetos puede ser un hándicap para algunas conclusiones, especialmente para las de carácter clínico, pero era necesaria para establecer de manera útil, los costes de la enfermedad tratada de la manera más ortodoxa posible.

El hecho de analizar datos que no están protocolizados en las visitas, obligó a revisar las pruebas de imagen de los pacientes, hacer nuevas medidas y clasificar los hallazgos en un momento diferente al del diagnóstico. Los datos fueron obtenidos por dos observadores, aunque la anotación final correspondió al autor del trabajo. No se hizo test de reproducibilidad de los observadores, en principio, por considerar que las observaciones eran sencillas, y a menudo cuantificables, no obstante puede ser una limitación para los resultados de los factores pronósticos.

La metodología para elaborar los apartados de costes está basada por un lado en la bibliografía sobre epidemiología, y por otro lado en entrevistas con los órganos de dirección del Hospital Clínico San Carlos y con la industria farmacéutica. En la actualidad, dentro de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), no se contempla la inyección intravítrea, y por lo tanto no se le tiene asignado un peso dentro de la actividad del servicio y no hay costes imputados más allá del gasto farmacéutico. La inferencia de costes puede ser una limitación, pues a pesar de existir múltiples trabajos, cada centro tiene sus particularidades. Para el cálculo de los costes indirectos, sociales y no asistenciales, hemos hecho una búsqueda bibliográfica, escogiendo las series que más se parecen a nuestro entorno, en algunas de las cuales, hemos participado.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1991;109:1242–57
- ² K. Bailey Freund, M.D., Lawrence A. Yannuzzi, M.D., John A. Sorenson, M.D. Age-related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization . Am J Ophthalmol
- ³ FDA approves treatment for wet macular degeneration. Washington, DC: FDA, HHS News, US Department of Health and Human Services, April 13, 2000.
- ⁴ Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. Br J Ophthalmol 2002;86:527–529
- ⁵ Cunningham MA, Edelman, Kaushal S. Intravitreal Steroids for Macular Edema: The Past, The Present, and the Future. Surv Ophthalmol 53 (2) March--April 2008: 139-149
- ⁶ FDA Approves New Drug Treatment for Age-Related Macular Degeneration. Washington, DC: FDA, HHS News, US Department of Health and Human Services, December 20, 2004.
- ⁷ FDA Approves New Biologic Treatment for Wet Age-Related Macular Degeneration. Washington, DC: FDA, HHS News, US Department of Health and Human Services, June 30, 2006
- ⁸ Ryan, S. J., et al. (2009). Ryan retina. 4th ed. MARBAN, Spain. 2357.

-
- ⁹ Bhutto, I., et al. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.*33(4): 295-317.
- ¹⁰ E Buschini, A Piras, R Nuzzi, A Vercelli. Age related macular degeneration and drusen: Neuroinflammation in the retina. *Progress in Neurobiology* 95(2011) 14–25
- ¹¹ Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1325–32
- ¹² Finger RP, Kupitz DG, Holz FG, et al. The impact of the severity of vision loss on vision-related quality of life in India: an evaluation of the IND-VFQ-33. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6081–8
- ¹³ Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmol* 1997; 104: 1677-91
- ¹⁴ K. Michalska-Matecka, A. Kabiesz, M. Nowak, D. Śpiewak. Age Related Macular Degeneration: Pathogenesis and new perspectives for the treatment. *European Geriatric Medicine* 6 (2015) 69–7
- ¹⁵ Leibowitz HM, Krueger DE, Mauser LR et al. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610
- ¹⁶ Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943

-
- ¹⁷ Klein R, Klein BEK, Jensen SC et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1997; 104: 7-21
- ¹⁸ Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102:1450-146
- ¹⁹ Le Cour M, Kiilgaard JF, Nissen MH. Age-related macular degeneration: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging* 2002;19(2):101–33.
- ²⁰ Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Eye Disease Prevalence Research Group Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564–72
- ²¹ Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1153–7.
- ²² Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):752–6.
- ²³ Augood CA, Vingerling JR, de Jong P, Chakravathy, Sealand J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, Fletcher AE. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124: 529-535
- ²⁴ The International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:367-374.

-
- ²⁵ Macular Photocoagulation Study Group. Risk Factors for Choroidal Neovascularization in second Eye of Patient With Yuxtafoveal or Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):741-747
- ²⁶ Pérez-Blanco V, Blasco JA, Sabés R. Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica. Impacto socioeconómico en la Comunidad de Madrid. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Noviembre 2004. CE04/2004
- ²⁷ Donate J, Mousavi K, Pazos B, Altamias J, Echarr E, Monte E, Darbá J. Análisis de coste-efectividad del uso de pegaptanib sódico frente a la terapia fotodinámica con verteporfina en el tratamiento de la degeneración macular asociada a edad en España. *Pharmaeconomisc-Spanish Reseach*. 2007 4(4): 127-136
- ²⁸ European Forum Against Blindness. The Cost of Blindness. Press Release 9th Oct 2014.
- ²⁹ Gómez-Ulla F, Ondategui-Parra S. Informe sobre la ceguera en España. Ernst & Young, 2012
- ³⁰ The Cost of Blindness, an analysis of the cost of visual impairment and blindness in United Kingdom. Ethical Strategies Ltd 2003.
- ³¹ Meads C, Hyde C. What is the cost of blindness. *British Journal of ophtalmol*. 2003. Oct; 87 (10): 1201-1204
- ³² Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, Mones J, Buggage R, Schaefer C, Knight T, Goss TF. Economic burden of bilateral Neovascular age-Related Macular degeneration: Multi-Country observational Study. *Pharmaeconomics*. 2008; 26 (1): 57-73

-
- ³³ Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X, Zlateva G, Buggage R, Conlon J, Goss TF. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*. 2007 Sep;125(9):1249-54.
- ³⁴ Situación laboral de las personas afiliadas a la ONCE. Dirección de educación y empleo. Monografía
- ³⁵ Von Tappeiner H, Jodlbauer A. Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme. *Dtsch Arch Klin Med*. 1904;80:427–487
- ³⁶ Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report 2. (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*
- ³⁷ Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):541-60
- ³⁸ Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May;44(5):2147-54
- ³⁹ Michels S, Wachtlin J, Gamulescu M, Heimann H, Prünke C, Inhoffen W, Krebs I, U. Schmidt-Erfurth U. Comparison of Early Retreatment with the Standard. XXXXXX
- ⁴⁰ Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C. Clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Group, University of Birmingham, Enero 2002.

-
- ⁴¹ Yeh DC, Bula DV, Millar JW, Gragoudas ES, Arroyo JG. Expresión of leukocyte adhesión molecules in human subfoveal choroidal neovascular membranas treated with and without photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jul;45(7):2368-73
- ⁴² Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials: Treatment Of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy and Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Report no. 4. *Retina*. 2004 Feb;24(1):1-12.
- ⁴³ Gragoudas, SE, Adamis, PA, Cunningham, ET, Feinsod, M, Guyer D. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- ⁴⁴ Vinorez SA. Technology evaluation:pegaptanib. Eyetech/Pfizer. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5 (6):673-9
- ⁴⁵ Michels S, Rosenfeld P, Puliafito, Marcus E, Venkatraman. Sistemic Bevacizumab (avastin) Theraphy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Twelve-Week Results of an Uncontrolled Open Label Clinical Study. *Ophthalmology* 2005;112:1035–1047
- ⁴⁶ Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P, et al. Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextrans in experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2000;118:78–84.
- ⁴⁷ Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody,for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–34.
- ⁴⁸ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432– 44

-
- ⁴⁹ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;335:1419–31
- ⁵⁰ Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al, PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239–48.
- ⁵¹ Abraham P, Ye H, Wilson L, et al. PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315–24.
- ⁵² Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE Study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831-9.
- ⁵³ Geeta A, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*, 2009; 148(1): 43-58
- ⁵⁴ Holz FG, Amoaki W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):663-71
- ⁵⁵ Singer MA, AWh CC, Sadda S, Freeman WR, Antozzyk AN, Wrong P, Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1175-83.

-
- ⁵⁶ Martin D, Maguire M, Fine S, Yin G, Jaffe G, Grundwald, Toth C, Redford M, Ferris F and Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.
- ⁵⁷ Martin D, Maguire M, Fine S, Yin G, Jaffe G, Grundwald, Toth C, Redford M, Ferris F and Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98
- ⁵⁸ Gerding H, Loukopoulos V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*: 2011; 249: 653-662
- ⁵⁹ Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, Marcos R, Caminal J, Catala J, Pujol O. One year Results of a flexible regimen with Ranibizumab therapy in Macular Degeneration. *Retina*. 31(7):1261-1267
- ⁶⁰ Gupta O, Shienbaum G, Patel A, Fecarotta C, Kaiser R, Regilio C. A Treat and Extend Regimen Using Ranibizumab for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2010; 117 (11): 2134-2140.
- ⁶¹ Chakravarthy U, Harding S, Rogers C, Downes S, Lotery S, Wordsworth S, Reeves B, for IVAN Trial Investigator Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-Related Macular Degeneration: One year Finding from IVAN randomized trial *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-411
- ⁶² Chakravarthy U, Harding S, Rogers C, Downes S, Lotery S, Wordsworth S, Reeves B, for IVAN Trial Investigator. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related

choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial.

⁶³ Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.

⁶⁴ Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121:193-201.

⁶⁵ FDA approves Eylea for eye disorder in older people: Washington, DC: FDA, HHS News, US Department of Health and Human Services, Nov 18, 2011

⁶⁶ García-Layana A, Donate J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de enfermedades retinianas con aflibercept, *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 90(Supl 1):1-2

⁶⁷ Diremi A, Ambresin A, Marcionno L, Decugis D, Mantel I. Factors Influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology, Volume 160, Issue 4, October 2015, Pages 732-738.e2*

⁶⁸ Instituto Nacional de estadística. www.ine.es

⁶⁹ Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-6.

⁷⁰ Committee on Vision. Recommended standard procedures for the clinical measurement and specification of visual acuity. *Adv Ophthalmol* 1980;41:103-48

-
- ⁷¹ Storey P, Dollin M, Pitcher J, Reddy S, Vojtko J, Vander J, Hsu J, Garg SJ, Post-Injection Endophthalmitis Study Team. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014;121:283-9.
- ⁷² Arias L, Mones J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(Supl.1):10-7
- ⁷³ Gallego-Pinazo R, Zapata MA. Nuevas perspectivas en el abordaje de la degeneración macular asociada a edad. *Arch Soc Esp de Oftalmol, Volume 90(4), April 2015, Pages 156-163*
- ⁷⁴ Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010; 30(9):1333-49.
- ⁷⁵ Gallego-Pinazo R, Dolz-Marzo R, Diaz-Llopis M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración Macular asociada a edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012; 87(8): 247-252)
- ⁷⁶ Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report1. *Arch Ophthalmol*. 1999 117: 1329-1346
- ⁷⁷ Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literatura review and model. *Retina*. 2011;31:1609-19.

-
- ⁷⁷ Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of Randomized Clinical Trials-TAP Report 1. Arch Ophthalmol 1999; 17: 1329-1345
- ⁷⁸ Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients with Age-related Macular Degeneration. Additional Information Regarding Baseline Lesion Composition's Impact on Vision Outcomes-TAP report 3
- ⁷⁹ Pieramici DJ, Bressler SB. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. Curr Opin Ophthalmol 1998;9:38-46
- ⁸⁰ Maguire MG, Daniel E, Shah A, Grunwals JE, Hagstrom SA, Avery RL, Huang J, Martin RW, Roth DB, Castellarin, Bakri, Fine SL, Martin DF. Incidence of Choroidal Neovascularization in the Fellow Eye in Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. Ophthalmology 2013;120:2035-2041
- ⁸¹ Basting D, Pippert K, Stamm U. History and future prospect of excimer laser technology. RIKE Review 43: 14-22
- ⁸² Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. 2.ed. USA Ed Slack Incorporated, 2004
- ⁸³ Kaiser PK. Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (an AOS Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2009 Dec; 107: 311-324.
- ⁸⁴ García-Layana A, Arias L, Figueroa MS, Araiz J, Ruiz-Moreno JM, García-Arumí J, Gómez-Ulla F, López-Gálvez MI, Cabrera-López F, García-Campos JM, Monés J, Cervera E, Armadá F, Gallego-Pinazo R, Piñero-Bustamante A, Serrano-Garcia MA.

A delphi study to detect deficiencies and propose actions in real life treatment of neovascular age-related macular degeneration. J Ophthalmol. 2014;2014:595132

⁸⁵ Regatieri C, Branchii L, Duker J, The role of Spectral-Domain OCT in the diagnosis and Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011 Jul; 42(0): S56–S66.

⁸⁶ Ravazi S, Souied E, Darvized F, Ding B, Querques G. Assessment of Choroidal Topographic Changes by Swept-Source Optical Coherence Tomography After Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology, Volume 160, Issue 5, November 2015, Pages 1006-1013

⁸⁷ Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, Lida T. Reproducibility of Retinal and Choroidal Thickness Measuremet in Enhaced Depth Imaging and High-Penetration Optical Coherence Tomography. IOVS July 2011, Vol.52, 5536-5540.

⁸⁸ KhuranaR, Dupas B, Bressler N Agreement of Time-Domain an Spectral Domain Optical Coherence Tomography with Fluorescei Leakage from Choroidal Neovascularization. Ophthalmology 2010;117:1376–1380

⁸⁹ Calvo-González C, Reche-Frutos J, Donate-López J, Fernández-Pérez C, García-Feijoo J. Intravitreal Ranibizumab for Myopic Choroidal Neovascularization: Factors Predictive of Visual Outcome and Need for Retreatment. Am J Ophthalmol 2011;151:529 –534

⁹⁰ Valverde-Megías A, Donate-López J, García-Gil-de –Bernabé J, García-Feijoo J. Oct parameters as predictive factors for the visual outcome after ranibizumab therapy

in neovascular age related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol*, Vol 90 (4) 2015:156-163

⁹¹ Hermann M, Van Asten F, Muethe P, Smailhodzic D, Lichtner P, Hoyng C, Kirchhof B, Grefkes C, Hollander A, Fauser S. Polymorphisms in Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Are Associated with Better Response Rates to Ranibizumab Treatment in Age-related Macular Degeneration. · *Ophthalmology*, Volume 121, Issue 4, April 2014, Pages 905-910

⁹² Smailhodiz D, Muether P, Chen J, Kwestro A, Zhang A, Omar A, Van de Ven J, Keunen J, Kirchhof B, Hoyng C, Klevering J, Konekoop R, Fauser S, Holander A. Cumulative Effect of Risk Alleles in CFH, ARMS2, And VEGFA on the Response to Ranibizumab Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, Volume 119, Issue 11, November 2012, Pages 2304-2311

⁹³ Reibaldi M, Longo A, Pulvirenti A, Avitabile T, Russo A, Cilino S, Mariotti C, Casuccio A. Geo-Epidemiology of Age-related Macular Degeneration: New Clues into the pathogenesis. *Am Journal of Ophthalmol*. In press. Available on line since 2 October 2015

⁹⁴ Estudio del agravio comparativo económico de las personas con discapacidad de la ciudad de Barcelona. Instituto Municipal de las personas con Discapacidad 2006

⁹⁵ <https://data.oecd.org>

ANEXO I. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS



CEIC Hospital Clínico San Carlos

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado "**Estudio observacional retrospectivo unicéntrico para describir el manejo de la degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAE) tratada con ranibizumab y basada en un seguimiento mensual con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD)**" versión 2 de 1 de Noviembre de 2013 y con código interno nº 13/268-E, del que es Investigador Principal el **Dr. Juan Donate López** del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 20 de diciembre de 2013



Hospital Clínico
San Carlos
Comité Ético de
Investigación Clínica

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**ANEXO II. MEMORIA ECONÓMICA OFTALMOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO
SAN CARLOS**

COSTES OF TALMOLOGÍA

Año: 2014	Agrupación 2: OF TALMOLOGIA	Tipo GRH: FINAL
-----------	-----------------------------	-----------------

	COF - CONSULTA OF TALMOLOGIA	HGF - HOSPITAL DE DIA OF TALMOLOGIA	OPT - OF TALMOLOGIA	OPTA - CONSULTA OF TALMOLOGIA AVOL PORTUGAL	OPTB - OF TALMOLOGIA DOCCENCIA	OPTOP - RESPONSORION AMBULATORIA OF TALMOLOGIA	OPTI - OF TALMOLOGIA INVESTIGACION	OPTM - CONSULTA OF TALMOLOGIA M. LAFUENTE	OPTQ - OF TALMOLOGIA AMBULATORIA	TOTAL
1. COSTES DE PERSONAL										
A1 Facultativos	504.748	14.818	228.898	292.181	74.088		14.818	59.345	1.552.598	2.741.414
A4 M.L.R.	325.980	14.818	90.587	42.142	74.088		14.818		1.041.962	1.606.403
A5 Médicos de cuerpo	172.051		134.286					59.345	492.536	798.873
D3 Personal no sanitario grupo D (D3)	6.706		4.025	249.960						309.305
TOTAL	504.748	14.818	228.898	292.181	74.088		14.818	59.345	1.552.598	2.741.414
2. COSTES DE FUNCIONAMIENTO										
20 - Arrendamientos	2.697.765	14.878	144.250	5.631		76.939		6.319	684.169	3.569.950
21 - Reparación y conservación	17.460		1.161							1.163
22 - Material, Suministros y otros	88.991		6.980							24.430
27 - Material Sanitario y Productos Farmacéuticos	2.387.890	14.878	28.194	4.011				5.676		176.144
90 - Amortización	3.634		31.386	700		35.939			684.169	3.331.870
TOTAL	2.697.765	14.878	144.250	5.631		16.939		6.319	684.169	3.569.950
3. GASTOS INTERMEDIOS										
4. GASTOS ESTRUCTURALES										
TOTAL	4.788.882	92.904	1.521.672	690.399	79.120	17.633	15.823	449.572	5.743.888	13.399.893



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

CONSULTAS OF TALMOLOGÍA 2014

Año: 2014 Mes : <Todo> Agrupación 2: OF TALMOLOGÍA

	Cosultas Primeras	Cosultas Sucesivas	Sucesivas / Primeras	Coste Total Cosultas	Coste Primera Consulta	Coste Consu Sucesiva
COF - CONSULTA OFTALMOLOGIA	5,763	70,243	12,19	4,404,248	91,93	55
OF TA - CONSULTA OFTALMOLOGIA AVDA. PORTUGAL	7,167	12,627	1,76	690,399	46,83	28
OF TM - CONSULTA OFTALMOLOGIA M. LA FUENTE	5,592	9,327	1,67	449,572	40,18	24
TOTAL	18,522	92,197	4,98	5,610,922	75,99	45,

INDICADORES DE ACTIVIDAD CLÍNICA AMBULATORIA POR GFH Y PROCESO

Año: 2014

GFH: OFTO - OFTALMOLOGIA AMBULATORIA

Procesos	Peso Total	Peso Medio	Coste Total Procesos	Coste Unidad Peso	Coste Proceso
268 - PROCEDIMIENTOS PLASTICOS SOBRE PIEL, T.SUBCUTANEO	4	4,2752	1,0688	4,015,22	939,190
270 - OTROS PROCEDIMIENTOS SOBRE PIEL, T.SUBCUTANEO Y MA	14	13,5618	0,9687	12,737,10	939,190
36 - PROCEDIMIENTOS SOBRE RETINA	47	50,9903	1,0549	47,889,56	939,190
37 - PROCEDIMIENTOS SOBRE ORBITA	5	7,7890	1,5578	7,315,35	939,190
38 - PROCEDIMIENTOS PRIMARIOS SOBRE IRIS	55	58,9710	1,0722	55,384,95	939,190
39 - PROCEDIMIENTOS SOBRE CRISTALINO CON O SIN VITRECTO	4,192	4,384,8320	1,0460	4,118,188,36	939,190
40 - PROCEDIMIENTOS SOBRE CRISTALINO CON O SIN VITRECTO	822	840,3306	1,0223	789,229,71	939,190
408 - TRAST.MIELOPROLIFERATIVO O NEO. MAL DIFER. CON OTRO	1	2,3518	2,3518	2,208,79	939,190
41 - PROCEDIMIENTOS EXTRAOCULARES EXCEPTO ORBITA EDAD<1	195	157,6575	0,8085	148,070,28	939,190
42 - PROCEDIMIENTOS INTRAOCULARES EXCEPTO RETINA, IRIS	405	449,1045	1,1069	421,794,25	939,190
44 - INFECCIONES AGUDAS MAYORES DE OJO	2	1,3960	0,6980	1,311,11	939,190
443 - OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS POR LESION TRAUMA	20	20,7260	1,0363	19,465,64	939,190
45 - TRASTORNOS NEUROLÓGICOS DEL OJO	8	7,5184	0,9388	7,061,20	939,190
453 - COMPLICACIONES DE TRATAMIENTO SIN CC	3	1,7805	0,5935	1,672,23	939,190
461 - PROC. QUIRURGICO CON DIAG. DE OTRO CONTACTO CON SER	8	15,3064	1,9133	14,375,61	939,190
467 - OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ESTADO DE SALUD	97	29,0515	0,7995	27,284,87	939,190
47 - OTROS TRASTORNOS DEL OJO EDAD>17 SIN CC	61	45,0485	0,7385	42,309,08	939,190
477 - PROCEDIMIENTO QUIRURGICO NO EXTENSIVO NO RELACIONA	4	8,0120	2,0030	7,524,79	939,190
48 - OTROS TRASTORNOS DEL OJO EDAD<18	24	13,8264	0,5761	12,985,61	939,190
534 - PROCEDIMIENTOS OCULARES CON CC MAYOR	1	3,2625	3,2625	3,064,11	939,190
TOTAL	5,968	6,115,7919	1,0248	5,743,887,80	939,190
					962,45

SERVICIO DE OFTALMOLOGIA

A1 Facultativos	COF - CONSULTA OFTALMOLOGIA	ene-14	120.919	121.575	121.521	122.457	127.642	156.438	182.847	121.123	121.917	124.188	113.732	172.045	1.606,4
A1 Facultativos	HEF - HOSPITAL DE DIA OFTALMOLOGIA	ene-14	24.151	24.908	24.719	24.688	25.677	32.946	36.849	21.963	24.086	25.441	22.864	33.695	325,9
A1 Facultativos	OFT - OFTALMOLOGIA	ene-14	1.098	1.132	1.124	1.122	1.167	1.498	1.675	1.089	1.095	1.156	1.039	1.623	14,8
A1 Facultativos	OFTA - CONSULTA OFTALMOLOGIA AVDA. PORTUGAL	ene-14	7.097	7.172	7.070	7.106	7.056	8.680	9.791	6.783	7.029	7.080	6.577	9.145	90,5
A1 Facultativos	OFTO - OFTALMOLOGIA DOCEENCIA	ene-14	3.100	802	1.901	2.761	4.825	719	8.270	5.513	4.662	2.056	2.901	4.630	42,1
A1 Facultativos	OFTI - OFTALMOLOGIA INVESTIGACION	ene-14	5.489	5.661	5.618	5.611	5.836	7.488	8.375	5.446	5.474	5.782	5.196	8.113	74,0
A1 Facultativos	OFTQ - OFTALMOLOGIA AMELIATORIA	ene-14	1.098	1.132	1.124	1.122	1.167	1.498	1.675	1.089	1.095	1.156	1.039	1.623	14,8
AS Médicos de cupo	OFTA - CONSULTA OFTALMOLOGIA AVDA. PORTUGAL	ene-14	78.886	80.768	79.967	80.046	81.913	102.609	116.212	77.238	78.476	81.515	74.115	111.217	1.043,9
AS Médicos de cupo	OFTM - CONSULTA OFTALMOLOGIA M. LA FUENTE	ene-14	20.940	21.539	21.152	23.329	23.428	37.879	26.465	23.553	24.220	23.789	23.944	39.068	309,3
AS Médicos de cupo		ene-14	16.539	17.138	16.751	18.928	19.027	36.839	21.250	19.120	19.584	19.348	19.502	31.935	249,9
		ene-14	4.401	4.401	4.401	4.401	4.401	7.040	5.215	4.434	4.636	4.441	4.442	7.133	59,3
	Nº f. acuativo por meses	ene-14	141.859	143.115	142.673	145.786	151.070	194.316	209.312	144.676	146.136	147.977	137.676	211.113	1.915,7
	Retribucion media mensual	ene-14	31	32	31	33	33	31	33	31	32	32	34	35	32,1
	Jornada anual en horas	ene-14	4.576	4.472	4.602	4.418	4.578	6.268	6.343	4.667	4.567	4.624	4.049	6.032	59,2
	Jornada mensual en horas	ene-14	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7	165,7
	Retribucion media mensual hora	ene-14	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08	138,08
		ene-14	33,14	32,39	33,33	31,99	33,15	45,39	45,93	33,80	33,07	33,49	29,32	43,68	35,2

GESTIÓN DE COSTES CLÍNICOS
CLÍNICO SAN CARLOS

Fecha 16/10/20
Página 1
Código IGCC21

COSTES DE HORAS POR PERSONAL Y RELACION LABORAL (2014/1 - 2014/12)

Personal / Relación Laboral	Coste Total	% sobre Total G.F.H.s	Coste Hora Normal	Estandar Hora Normal	Coste Hora Total	Estandar Hora
P. sanit. no factulativo grupo B (B2)	58.247.243,25	28,34	11,35	0,00	15,86	
Estaburario eventual	10.029.533,69	4,88	8,04	0,00	12,50	
Estaburario fijo	38.817.517,86	18,88	14,16	0,00	19,01	
Estaburario interino	8.411.836,29	4,09	7,04	0,00	10,69	
Funcionarios	527.102,43	0,26	22,06	0,00	28,25	
Laboral fijo	318.777,94	0,16	22,48	0,00	29,90	
Laboral interino	131.191,63	0,06	10,30	0,00	13,53	
Vinculados	11.283,41	0,01	6,28	0,00	6,70	

Coste Hora Normal (Retribución fija, Paga extra)
Coste Hora Total (Retribucion fija, Paga extra, Atención continuada, ..., Product. variable, Programa Trasplantes, Seguros Sociales, I.T.)

GESTIÓN DE COSTES CLÍNICOS
CLINICO SAN CARLOS

COSTES DE HORAS POR PERSONAL Y RELACION LABORAL (2014/1 - 2014/12)

Fecha 16/10/2
Página 1
Código IGCC2

Personal / Relación Laboral	Coste Total	% sobre Total G.F.H.s	Coste Hora Normal	Estandar Hora Normal	Coste Hora Total	Estandar Hora
P. sanit. no facultativo grupo D (D2)	25.866.117,61	12,58	6,38	0,00	8,86	
Estaturario eventual	4.950.362,41	2,41	4,74	0,00	7,08	
Estaturario fijo	15.084.471,59	7,34	7,60	0,00	10,16	
Estaturario interno	5.375.004,57	2,61	5,22	0,00	7,61	
Laboral fijo	382.452,77	0,19	13,25	0,00	18,29	
Laboral interino	73.826,28	0,04	7,36	0,00	9,55	

Coste Hora Normal (Retribución fija, Paga extra)
Coste Hora Total (Retribución fija, Paga extra, Atención continuada, ..., Product. variable, Programa Trasplantes, Seguros Sociales, I.T.)

ANEXO III: FICHA TÉCNICA LUCENTIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg de ranibizumab. Cada vial contiene 3,0 mg de ranibizumab en 0,3 ml de solución.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución acuosa estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lucentis está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg (0,05 ml).

El tratamiento con Lucentis se inicia con una fase de carga, que consiste en una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la cual se deberá controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. Si el paciente experimenta una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras (ETDRS o equivalente a una línea Snellen), se le deberá administrar Lucentis. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Como en todos los medicamentos para uso parenteral, antes de la administración de Lucentis se deberá comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Antes del tratamiento, se deberá instruir al paciente en la autoadministración de gotas antimicrobianas (cuatro veces al día durante 3 días, antes y después de cada inyección).

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Antes de la inyección se deberá desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se deberá administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Antes de extraer la solución, se deberá desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial. Incorporar una aguja con filtro de 5 µm a una jeringa de 1 ml. Se debe extraer todo el contenido del vial de Lucentis, manteniendo el vial en posición vertical. La aguja con filtro se deberá desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea. Por tanto, la aguja con filtro se sustituirá por una aguja estéril para realizar la inyección intravítrea. Se deberá expulsar el contenido hasta que la punta del émbolo coincida con la línea que marca los 0,05 ml en la jeringa.

La aguja de inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

Información adicional sobre grupos de población especiales

Insuficiencia hepática

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Lucentis en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en estas subpoblaciones.

Ancianos

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Raza

La experiencia adquirida con el tratamiento es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Lucentis es únicamente para inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis (ver sección 4.8). Por lo tanto se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente, tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la terapia con Lucentis administrada en los dos ojos de forma concurrente. Si se lleva a cabo el tratamiento bilateral a la vez, esto podría conllevar un incremento de la

exposición sistémica, lo cual podría aumentar el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Como ocurre con todas las proteínas de uso terapéutico, hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hubieran recibido previamente inyecciones intravítreas.

Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros agentes anti-VEGF (sistémicos u oculares).

La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- una presión intraocular de ≥ 30 mmHg;
- una rotura retiniana;
- una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
- cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

El tratamiento se deberá discontinuar en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 ó 4.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis, ver sección 5.1.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de ranibizumab en mujeres embarazadas. No existen estudios en animales. Cabe esperar que la exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular sea muy baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si Lucentis se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de Lucentis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de tratamiento con Lucentis puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8 Reacciones adversas

En los tres ensayos fase III se reclutaron un total de 1.323 pacientes. La exposición a Lucentis fue de al menos 12 meses en un total de 859 pacientes y de 24 meses en 452 pacientes. Durante el primer año de tratamiento se administraron 9.200 inyecciones de Lucentis y cuando se incluyó el segundo año del ensayo

FVF2598g (MARINA) fueron más de 13.000 inyecciones. Se trataron 440 pacientes con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los efectos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección y que ocurrieron en <0,1% de las inyecciones intravítreas incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.4).

Otros acontecimientos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis y que ocurrieron en <1% de los pacientes incluyeron inflamación intraocular y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

En los tres ensayos fase III controlados FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER), los efectos adversos listados a continuación ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 3 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Lucentis 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (*sham*) o TFD con verteporfina). Por ello fueron considerados reacciones adversas (RAs) potenciales. Los datos de seguridad que se describen a continuación también incluyen todos los efectos adversos con sospecha de estar al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento, en el análisis combinado de los 440 pacientes de los grupos de tratamiento que recibieron 0,5 mg.

Los efectos adversos se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes Fibrilación atrial

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea

Trastornos oculares

Muy frecuentes Hemorragia conjuntival, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia retiniana, aumento de la presión intraocular, desprendimiento de vítreo, inflamación intraocular, irritación ocular, catarata, sensación de cuerpo extraño en los ojos, alteración visual, blefaritis, fibrosis subretiniana, hiperemia ocular, agudeza visual borrosa/disminuida, ojo seco, vitritis

Frecuentes Molestia ocular, hiperemia conjuntival, opacificación de la cápsula posterior, exudados retinianos, reacciones en el lugar de inyección, lacrimación aumentada, prurito ocular, conjuntivitis, maculopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano

Poco frecuentes Degeneración retiniana, iritis, iridociclitis, queratitis punctata, queratopatía, dellen, estrías corneales, trastorno retiniano, trastorno del cuerpo vítreo, fotofobia, catarata nuclear, células flotantes en la cámara anterior, abrasión corneal, glaucoma de ángulo cerrado, hemorragia vítrea, uveitis, endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, hemorragia ocular, edema palpebral, irritación palpebral, ceguera, edema corneal, hipopion

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes Tos, sibilancias, aumento de la secreción de las vías respiratorias altas

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*Poco frecuentes*

Queratosis liquenoide

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*Frecuentes*

Artralgia, dolor de espalda

Infecciones e infestaciones*Frecuentes*

Bronquitis, anemia

Trastornos vasculares*Muy frecuentes*

Hipertensión/presión sanguínea elevada

La disponibilidad sistémica de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) muy potentes se ha relacionado con acontecimientos tromboembólicos arteriales, según define la Antiplatelet Trialists' Collaboration, que incluyen muertes vasculares, infartos de miocardio no mortales, accidentes cerebrovasculares isquémicos no mortales y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no mortales. Cuando se combinaron los datos del primer año de los tres ensayos fase III (MARINA, ANCHOR y PIER), la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue mayor para los pacientes tratados con Lucentis 0,5 mg (2,5%) en comparación con el brazo control (1,1%). Sin embargo, en el segundo año del ensayo MARINA, el índice de acontecimientos tromboembólicos arteriales fue similar en los pacientes tratados con Lucentis 0,5 mg (2,6%) comparado con los pacientes incluidos en el brazo control (3,2%).

4.9 Sobredosis

Dado que Lucentis es administrado por oftalmólogos con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas, la probabilidad de sobredosis es muy baja. En los ensayos clínicos sólo se han notificado dos casos de sobredosis accidental. Un paciente recibió 1,2 mg de Lucentis en lugar de la dosis aleatorizada (0,3 mg) mientras que el segundo paciente fue tratado con 2,0 mg en lugar de 0,5 mg. No se relacionó ningún efecto adverso con estas sobredosis exceptuando aumentos leves y transitorios de la presión intraocular. En caso de sobredosis, se deberá realizar un seguimiento y tratamiento de la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros oftalmológicos, código ATC: S01LA04

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

La eficacia y seguridad clínicas de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo, en pacientes con DMAE neovascular. En estos ensayos fueron reclutados un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 con control).

En el ensayo FVF2598g (MARINA), pacientes con neovascularización coroidea (NVC) mínimamente clásica u oculta sin componente clásico recibieron inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg ó 0,5 mg o inyecciones simuladas una vez al mes. En este ensayo se incluyeron un total de 716 pacientes (238 con tratamiento simulado o sham; 238 con Lucentis 0,3 mg; 240 con Lucentis 0,5 mg). Se dispone de datos hasta el final del mes 24.

En el ensayo FVF2587g (ANCHOR), pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas recibieron: 1) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg una vez al mes y TFD simulada; 2) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,5 mg una vez al mes y TFD simulada; o 3) inyecciones intravítreas simuladas y TFD activa con verteporfina. La TFD simulada o con verteporfina activa se aplicó con la inyección de Lucentis inicial y posteriormente cada 3 meses si la angiografía fluoresceínica mostraba persistencia o recurrencia de la exudación vascular. En este ensayo se incluyeron un total de 423 pacientes (143 con tratamiento simulado o sham; 140 con Lucentis 0,3 mg; 140 con Lucentis 0,5 mg). Se dispone de datos hasta el final del mes 12.

En ambos estudios, la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que mantenían visión, definido como la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual al cabo de 12 meses respecto al inicio. Casi todos los pacientes tratados con Lucentis (aproximadamente el 95%) mantuvieron su agudeza visual. El 34%-40% de los pacientes tratados con Lucentis experimentaron una mejora en la visión clínicamente significativa, definida como la ganancia de 15 letras o más al cabo de 12 meses. El tamaño de la lesión no afectó a los resultados de manera significativa. En general, los pacientes con una agudeza visual baja (<20/200) al inicio del tratamiento experimentaron un beneficio del tratamiento. Sin embargo, la DMAE neovascular que ha evolucionado hacia lesiones caracterizadas por fibrosis subretiniana y atrofia geográfica avanzada no parece responder a Lucentis. En las tablas que se adjuntan a continuación se muestran los resultados de forma detallada.

Tabla 1 Resultados al mes 12 y al mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA)

Medida del resultado	Mes	Tratamiento simulado o sham (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

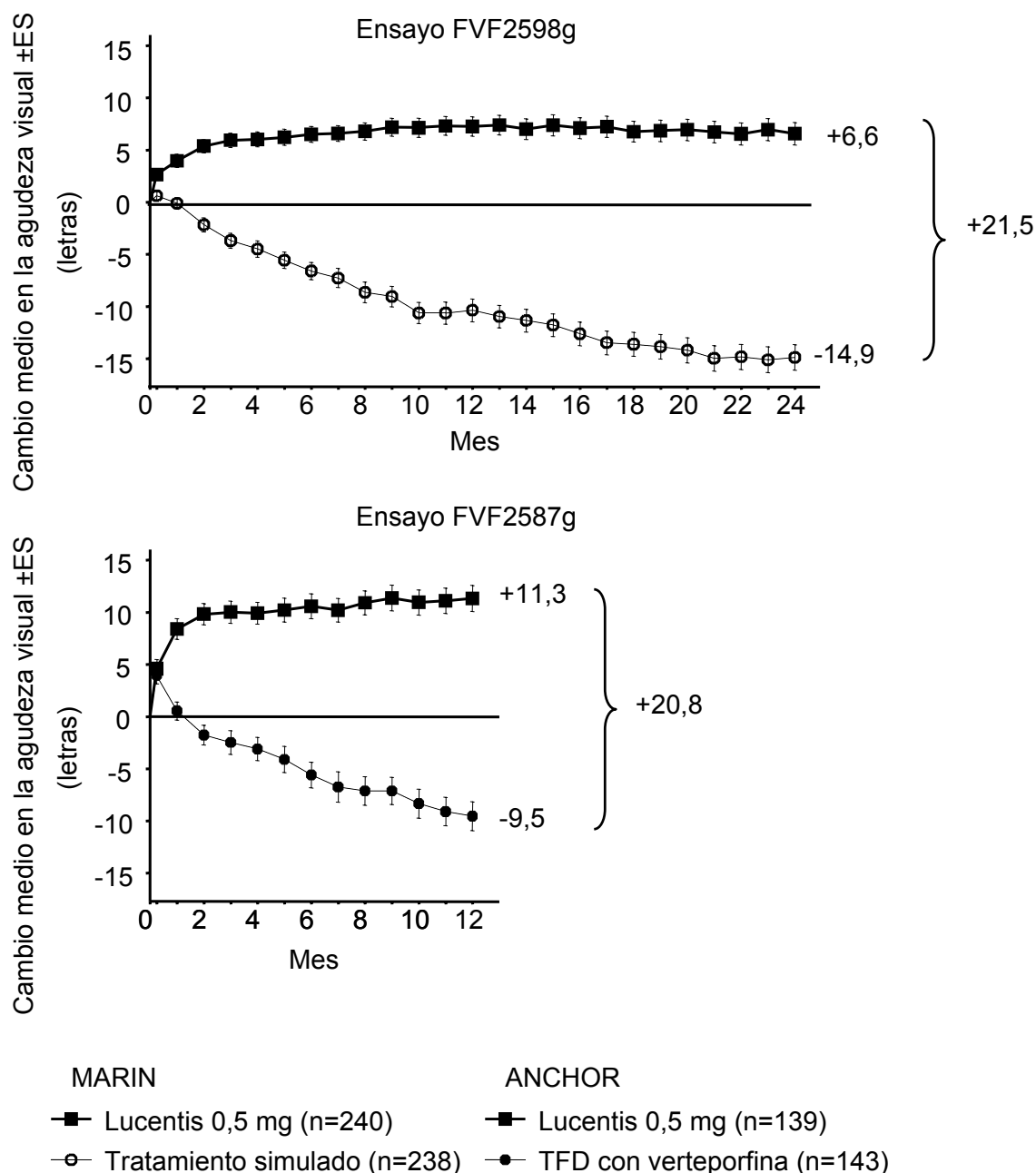
^a p<0,01

Tabla 2 Resultados al mes 12 en el ensayo FVF2587g (ANCHOR)

Medida del resultado	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a	64%	96%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	6%	40%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)

^a p<0,01

Figura 1 Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y hasta el mes 12 en el ensayo FVF2587g (ANCHOR)



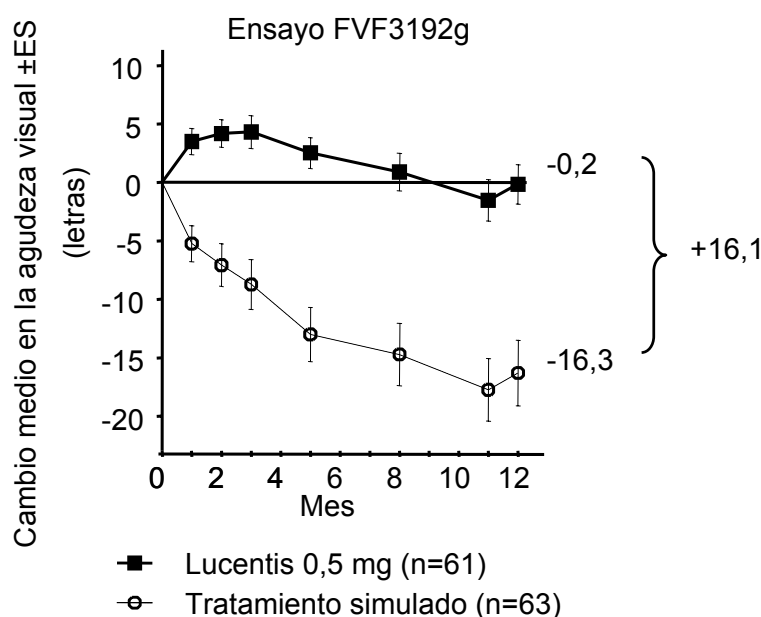
De forma general, los pacientes en el grupo tratado con Lucentis tuvieron un crecimiento observable mínimo de la lesión de NVC. En el mes 12, el cambio medio en el área total de la lesión de NVC fue de 0,1-0,3 AD para Lucentis frente a 2,3-2,6 AD para los brazos control.

No se ha estudiado el uso de Lucentis después de 24 meses.

El ensayo FVF3192g (PIER) fue un ensayo de 2 años aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento simulado o sham, que fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Lucentis en pacientes con DMAE neovascular (el 79% de los pacientes tenían DMAE mínimamente clásica u oculta, el 21% tenían un componente de la NVC predominantemente clásico). Se dispone de datos hasta el final del mes 12. Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg ó 0,5 mg de Lucentis o inyecciones simuladas (sham) una vez al mes, en 3 dosis consecutivas, seguido de la administración de una dosis una vez cada 3 meses. En este ensayo se incluyeron un total de 184 pacientes (60 con Lucentis 0,3 mg; 61 con Lucentis 0,5 mg; 63 con tratamiento simulado); 171 pacientes (93%) completaron 12 meses de este ensayo. Los pacientes tratados con Lucentis en el ensayo PIER recibieron un promedio de 6 tratamientos de los 6 totales posibles desde el día 0 hasta el mes 12.

En PIER, la variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la agudeza visual al cabo de 12 meses comparado con la basal (ver Figura 2). En general, tras un incremento inicial en la agudeza visual (después de la dosificación mensual), los pacientes con una dosis de Lucentis cada tres meses perdieron agudeza visual, volviendo al valor basal en el mes 12. En PIER, casi todos los pacientes tratados con Lucentis (90%) mantuvieron su agudeza visual en el mes 12.

Figura 2 Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el mes 12 en el ensayo FVF3192g (PIER)



Los datos preliminares obtenidos de un ensayo abierto (PROTECT), que evalúa la seguridad de la administración de TFD con verteporfina y Lucentis 0,5 mg en el mismo día, muestran que la incidencia de inflamación intraocular después del tratamiento combinado inicial fue baja (dos de 32 pacientes, 6,3%).

En ambos ensayos MARINA y ANCHOR, la mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses fue evaluada como beneficios notificados por el mismo paciente, medidos según las tres subescalas del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25), las cuales se predefinieron como variables secundarias de eficacia (actividades de cerca, actividades de lejos y de dependencia específica de la visión). Por término medio, las tres puntuaciones mejoraron en los pacientes tratados con Lucentis y empeoraron en el grupo control con tratamiento simulado en el ensayo MARINA. En el grupo tratado con TFD con verteporfina en el ensayo ANCHOR, las puntuaciones medias para las actividades de cerca y de lejos mejoraron en menor grado, mientras que las de dependencia específica de la visión se incrementaron. Todas las diferencias entre Lucentis 0,5 mg y los dos grupos control fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes, con valores de p comprendidos en el rango de 0,009 a $<0,0001$. En el ensayo MARINA, las diferencias respecto al tratamiento simulado tuvieron un mayor incremento a los 24 meses ($p < 0,0001$ para las tres subescalas).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (C_{max}) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml, valorado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{max} fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo.

En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 10 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis 0,5 mg/ojo, se prevé que la C_{\max} de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la C_{\min} varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, el sesenta y ocho por ciento (136 de 200) de los pacientes tenían insuficiencia renal (leve en un 46,5% [50-80 ml/min], moderada en un 20% [30-50 ml/min] y grave en un 1,5% [<30 ml/min]). El aclaramiento sistémico fue ligeramente inferior, pero esto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravítrea bilateral de ranibizumab a macacos, a dosis de entre 0,25 mg/ojo y 2,0 mg/ojo una vez cada 2 semanas durante 26 semanas, ocasionó efectos oculares dosis-dependientes.

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

Los cambios oculares microscópicos fueron relacionados con la inflamación y no eran indicativos de procesos degenerativos. Se observaron cambios inflamatorios granulomatosos en el disco óptico de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron, y en algunos casos se resolvieron, durante el periodo de recuperación.

Tras la administración intravítrea, no se detectaron signos de toxicidad sistémica. En un subgrupo de animales tratados se detectaron anticuerpos séricos y vítreos contra ranibizumab.

No se dispone de datos de carcinogenicidad, mutagenicidad, ni de toxicidad en la reproducción y en el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α,α -trehalosa dihidrato
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Histidina
Polisorbato 20
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,3 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo), con 1 aguja con filtro, 1 aguja para inyección y 1 jeringa (polipropileno). El envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Los viales son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
EEUU

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
F-68330 Huningue
Francia

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá asegurar que, en el momento del lanzamiento, todos los médicos que se espera que prescriban/usen Lucentis dispongan de un paquete informativo para médicos que contenga:

- Información para el médico
- Vídeo sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Pictograma sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Paquete de información para el paciente

La información para el médico deberá contener los siguientes elementos básicos:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Técnicas de esterilidad, incluyendo la desinfección ocular y periocular, para minimizar el riesgo de infección
- Utilización de antibióticos
- Utilización de povidona iodada o equivalente
- Técnicas de inyección intravítrea
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos relacionados con la inyección IVT
- Manejo de los efectos adversos relacionados con la inyección IVT

El paquete de información para el paciente se deberá proporcionar en forma de folleto con información para el paciente y en audio-CD, que contendrán los siguientes elementos básicos:

- Prospecto o información para el usuario
- Cómo prepararse para el tratamiento con Lucentis
- Pasos a seguir después del tratamiento con Lucentis
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos graves
- Cuándo deben requerir atención médica urgente

El TAC debe implementar este plan educacional a nivel nacional, antes de la comercialización, y de conformidad con lo acordado con las autoridades competentes en los Estados Miembros.

- **OTRAS CONDICIONES**

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que se dispone de un sistema de farmacovigilancia establecido y en funcionamiento antes de la puesta del producto en el mercado.

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de farmacovigilancia.

Deberá aportarse un Plan de Gestión de Riesgos (Risk Management Plan) actualizado de acuerdo a la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano. Cada actualización deberá incluir detalles de la implementación y la eficacia de las actividades de minimización de riesgos en cada Estado Miembro.

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable
Ranibizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 10 mg de ranibizumab. El vial contiene 3 mg de ranibizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: α,α -trehalosa dihidrato; hidrocloreuro de histidina monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con 0,3 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.
Vial para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable
Ranibizumab
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 vial = 3,0 mg de ranibizumab.

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable Ranibizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Lucentis y para qué se utiliza
2. Antes de usar Lucentis
3. Cómo usar Lucentis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lucentis
6. Información adicional

1. QUÉ ES LUCENTIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Lucentis se administra mediante una inyección en el ojo realizada por su oftalmólogo y con anestesia local.

Se utiliza para tratar una lesión en la retina (la parte interna del ojo sensible a la luz) cuando la causa de esta lesión es el crecimiento y la secreción dentro del ojo de vasos sanguíneos anómalos. Esto ocurre en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Lucentis puede ayudar a mejorar la visión dañada o evitar que empeore.

El principio activo de Lucentis es ranibizumab. Ranibizumab ayuda a detener el crecimiento y la secreción de nuevos vasos sanguíneos dentro del ojo, procesos anómalos que contribuyen a la progresión de la DMAE.

2. ANTES DE USAR LUCENTIS

No le deben administrar Lucentis

- si es alérgico (hipersensible) al ranibizumab o a cualquiera de los demás componentes de Lucentis indicados al final de este prospecto (ver sección 6).
- si tiene una infección en el ojo o alrededor del mismo.
- si tiene dolor o enrojecimiento (inflamación intraocular grave) en el ojo.

Tenga especial cuidado con Lucentis

- Lucentis se administra mediante una inyección en el ojo. Ocasionalmente, tras el tratamiento con Lucentis puede aparecer una infección en la parte interna del ojo, dolor o enrojecimiento (inflamación), desprendimiento o desgarro de la capa situada en el fondo del ojo (desprendimiento o desgarro de la retina), o enturbiamiento del cristalino (catarata). Es importante identificar y tratar tal infección o desprendimiento de retina lo antes posible. Informe inmediatamente a su médico si nota signos como dolor en el ojo o aumento de las molestias en el ojo, si empeora el enrojecimiento en el ojo, visión borrosa o disminución de la visión, un aumento del número de pequeñas manchas en la visión o aumento de la sensibilidad a la luz.
- En algunos pacientes, después de la inyección la presión en el ojo puede aumentar durante un corto periodo de tiempo. Es posible que usted no se de cuenta de ello, por lo que puede que su médico le realice un seguimiento de la presión ocular después de cada inyección.

Niños y adolescentes (menos de 18 años)

No se recomienda el uso de Lucentis en niños y adolescentes ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

- No hay experiencia del uso de Lucentis en mujeres embarazadas; por tanto no se conocen los riesgos potenciales. Si usted está embarazada o planea quedarse embarazada, consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Lucentis.
- No se recomienda el uso de Lucentis durante la lactancia, porque se desconoce si Lucentis pasa a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes del tratamiento con Lucentis.

Conducción y uso de máquinas

Después del tratamiento con Lucentis usted puede experimentar visión borrosa temporalmente. Si esto le ocurre, no conduzca ni use máquinas hasta que este síntoma desaparezca.

3. CÓMO USAR LUCENTIS

Todas las inyecciones de Lucentis serán administradas por un médico.

Lucentis se administra con una única inyección en el ojo. La inyección se aplica una vez al mes durante los 3 primeros meses. Después, su médico le realizará un seguimiento de la visión mensualmente. Si se observa un empeoramiento de la enfermedad, su médico le volverá a administrar Lucentis en el ojo afectado. El intervalo entre dos aplicaciones no debe ser inferior a 1 mes.

Para prevenir una infección, antes de la inyección su médico le administrará un colirio de antibiótico y le lavará el ojo cuidadosamente. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir con la inyección.

Antes y después de cada inyección su médico le pedirá que utilice un colirio antimicrobiano cuatro veces al día durante 3 días antes y después de cada inyección, con el fin de prevenir cualquier posible infección en el ojo.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Lucentis puede utilizarse en personas de 65 años de edad o más, y no es necesario un ajuste de la dosis.

Si no se le administra una dosis de Lucentis

Contacte con su médico o su hospital tan pronto como le sea posible para pedir una nueva cita.

Antes de interrumpir el tratamiento con Lucentis

Si usted se está planteando interrumpir el tratamiento con Lucentis, acuda a la siguiente consulta y coméntelo antes con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá durante cuánto tiempo deberá ser tratado con Lucentis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Lucentis puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. No se alarme por este listado de posibles efectos adversos. Puede que usted no sufra ninguno de ellos.

Con la administración de Lucentis puede haber algunos efectos adversos, la mayoría en el ojo y causados por

el procedimiento de inyección. Ocasionalmente, en las dos semanas siguientes al tratamiento con Lucentis puede aparecer: infección en la parte interna del ojo, desprendimiento o desgarro de la capa situada en el fondo del ojo (desprendimiento o desgarro de la retina), o enturbiamiento del cristalino (catarata). Otros efectos adversos incluyen dolor o enrojecimiento (inflamación) y aumento de la presión del ojo. Los síntomas que podría experimentar se describen en el apartado 2 de este prospecto («Tenga especial cuidado con Lucentis»). Por favor lea el apartado 2. Le indica qué hacer en el caso de que usted tenga alguno de estos síntomas.

Efectos adversos muy frecuentes (*Pueden afectar a 10 o más de cada 100 pacientes*)

Los efectos adversos oculares más frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: sangre en el ojo (hemorragia en la conjuntiva), dolor en el ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (partículas flotantes en el cuerpo vítreo), sangrado en la parte interna del ojo (hemorragia en la retina), aumento de la presión en el ojo, desprendimiento de la parte gelatinosa del interior del ojo (desprendimiento del cuerpo vítreo), inflamación del ojo, irritación del ojo, enturbiamiento del cristalino (catarata), sensación de tener algo dentro del ojo, alteración visual, inflamación o infección en el borde de los párpados (blefaritis), formación de tejido fibroso por debajo de la retina (fibrosis subretiniana), enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la nitidez de la visión, ojo seco, inflamación de la parte gelatinosa del interior del ojo (vitritis).

Los efectos adversos no oculares más frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: dolor de cabeza, presión sanguínea elevada.

Efectos adversos frecuentes (*Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes*)

Otros efectos adversos oculares frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: molestias en el ojo, enrojecimiento del ojo (hiperemia conjuntival), enturbiamiento de una parte del cristalino (opacificación de la cápsula posterior), depósitos en la parte interna del ojo (exudados retinianos), reacciones en el lugar de inyección dentro del ojo, aumento de la producción de lágrima, picor en el ojo, infección de la superficie del ojo (conjuntivitis), cambios en la parte de la retina responsable de la visión central (maculopatía), desprendimiento de una capa de la retina (desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano).

Otros efectos adversos no oculares frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: infección de la parte baja de las vías respiratorias (bronquitis), descenso en el número de células sanguíneas rojas (anemia), náuseas, dolor de espalda, dolores en las articulaciones (artralgia).

Efectos adversos poco frecuentes (*Pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes*)

Los efectos adversos oculares poco frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: degeneración de la retina, inflamación de la parte coloreada del ojo, del cuerpo ciliar o de una parte interna del ojo (iritis, iridociclitis, uveitis), pequeñas marcas en la superficie del ojo (queratitis punctata), alteraciones o engrosamiento o adelgazamiento de la parte central de la superficie del ojo (queratopatía, edema corneal, dellen y estrías corneales), trastorno en la parte interna del ojo o en la parte gelatinosa del interior del ojo, sensibilidad a la luz, enturbiamiento de la parte central del cristalino (catarata nuclear), signos de inflamación de la parte delantera del ojo, abrasión de la superficie exterior de la córnea y un tipo concreto de glaucoma (glaucoma de ángulo cerrado), sangrado en la parte gelatinosa del interior del ojo (hemorragia vítrea), infección del globo ocular (endoftalmitis), desgarro o desprendimiento de la retina, sangrado en el ojo, irritación y edema de los párpados, ceguera, depósitos inflamatorios en la parte delantera del ojo (hipopion).

Otros efectos adversos no oculares poco frecuentes comunicados, y que pueden estar posiblemente causados por el medicamento o por el procedimiento de inyección incluyen: tos, sibilancias (dificultad en la respiración repentina), aumento de la secreción de las vías respiratorias altas, alteraciones en el ritmo cardíaco (fibrilación atrial) y enfermedad inflamatoria de la piel (queratosis liquenoide).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE LUCENTIS

- Mantener Lucentis fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Lucentis después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón después de CAD y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No utilice ningún envase que esté dañado.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Lucentis

- El principio activo de Lucentis es ranibizumab (10 mg/ml). Cada ml contiene 10 mg de ranibizumab.
- Los demás componentes son: α,α -trehalosa dihidrato; hidrocloreto de histidina monohidrato; histidina; polisorbato 20; agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Lucentis es una solución inyectable contenida en un vial (0,3 ml). La solución es transparente, de incolora a amarillo pálido y acuosa.

Lucentis se suministra en un envase que contiene un vial de vidrio con ranibizumab, con tapón de goma de clorobutilo, una aguja con filtro para extraer el contenido del vial, una aguja para la inyección y una jeringa para extraer el contenido del vial y para la inyección intravítrea.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
F-68330 Huningue
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Cómo preparar y administrar Lucentis

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg (0,05 ml).

El tratamiento con Lucentis se inicia con una fase de carga, que consiste en una inyección al mes durante 3 meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la cual se deberá controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. Si el paciente experimenta progresión de la enfermedad, es decir, una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras (ETDRS o equivalente a una línea Snellen), se le deberá administrar Lucentis. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Como en todos los medicamentos para uso parenteral, antes de la administración de Lucentis se deberá comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se deberá administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Antes de extraer la solución, se deberá desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial. Incorporar una aguja con filtro de 5 µm a una jeringa de 1 ml. Se debe extraer todo el contenido del vial de Lucentis, manteniendo el vial en posición vertical. La aguja con filtro se deberá desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea. Por tanto, la aguja con filtro se sustituirá por una aguja estéril para realizar la inyección intravítrea. Se deberá expulsar el contenido hasta que la punta del émbolo coincida con la línea que marca los 0,05 ml en la jeringa.

La aguja de inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

COLABORACIONES:

TÉCNICAS

**JOSE LUIS RODRIGUEZ MARTÍN
SYMPLYIFYING RESEARCH INSTITUTE**

**PABLO ANTONIO CABELLO GRANADO
Centro de Investigación Potencial y Desarrollo
CAPACITAS (CIPD CAPACITAS)**

FACULTATIVAS

**MARTA BERMUDEZ
INSTITUTO CATALAN DE LA RETINA**

**CRISTINA GONZÁLEZ GARCÍA
HOSPITAL DE LA VOT**